

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044841

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.05

(21) Номер заявки
202191055

(22) Дата подачи заявки
2019.11.12

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2,3-ДИГИДРО-1Н-ПИРРОЛО[3,4-с]ПИРИДИН-1-ОНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ НРК1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/767,602; 62/909,970

(32) 2018.11.15; 2019.10.03

(33) US

(43) 2021.11.25

(86) PCT/IB2019/059702

(87) WO 2020/100027 2020.05.22

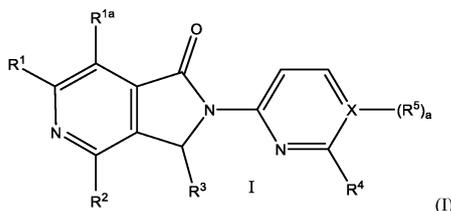
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Галлего Ребекка Анна, Наир Саджив
Кришнан, Каниа Роберт Стивен,
Ахмад Омар Халед, Джонсон Тед
Уильям, Таттл Джеймисон Брайс,
Джалаи Мехран, Мактигю Мишель
Энн, Чжоу Дахуи, Дел Бел Мэтью Л.,
Чжоу Ру, Хи Миньин, Шмитт Анна-
Мария Дечерт (US)

(74) Представитель:
Суюндуков М.Ж. (KZ)

(56) WO-A1-2018167147

(57) Изобретение относится к производным 2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она общей формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям в качестве ингибиторов гематопоэтического предшественника киназы 1 (НРК1), в которых R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴ и (R⁵)_a имеют значения, указанные в данном описании, фармацевтической композициям, содержащим такие соединения, и композициям для лечения аномального роста клеток, включая рак. Конкретным иллюстративным соединением является, например, 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он. Настоящее описание раскрывает получение иллюстративных соединений, а также их фармакологические данные (например, примеры 1-188; табл. 1-5).



B1

044841

044841

B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формул I, II или III, и их фармацевтически приемлемым солям, фармацевтическим композициям, которые содержат такие соединения и соли, и их применению. Соединения, соли и композиции по настоящему изобретению приемлемы для лечения или нормализования аномальных клеточных пролиферативных расстройств, таких как рак.

Предпосылки создания изобретения

Гемопоэтическая киназа-предшественник 1 (HPK1), также известная как активированная митогеном протеинкиназа 1 (MAP4K1), является членом семейства Ste20-подобных серин/треонкиназ млекопитающих, которые действуют через сигнальные пути JNK и ERK. HPK1 в основном экспрессируется в гематопоэтических органах и клетках (например, Т-клетках, В-клетках и дендритных клетках), что позволяет предположить потенциальное участие HPK1 в регуляции передачи сигналов в гематопоэтических клеточных линиях, включая лимфоциты. (Shui, et al., "Hematopoietic progenitor kinase 1 negatively regulates T cell receptor signaling and T cell-mediated immune responses", Nature Immunology 8, 84-91 (2006)). Например, при активации Т-клеточного рецептора (TCR) HPK1-киназа применяется к плазматической мембране, что в результате приводит к полной активации киназы.

Данная полная активизация киназы приводит к фосфорилированию HPK1 протеина-адаптера SLP76, что в конечном результате приводит к дестабилизации сигнального комплекса TCR, который препятствует в дальнейшем сигнализационным событиям митоген-активированной протеин(МАР)киназы, необходимой для активации и пролиферации Т-клеток. (Hernandez, et al., "The kinase activity of hematopoietic progenitor kinase 1 is essential for the regulation of T cell function", Open Cell Reports 25, 80-94, October 2, 2018). Также было показано, что киназа HPK1 отрицательно регулирует сигнализацию Т-клеток рецептором PGE₂ в зависимости от способа РКА. Кроме того, сообщается, что киназа HPK1 играет роль в: i) индуцированной активации гибели клеток (АICD) и активации JNK; ii) регулировании активации интегрина, связанной с лейкоцитарной функцией антигена-1 (LFA-1) на Т-клетках путем прямой конкуренции с адапционным протеином, что способствует адгезии и дегрануляции (ADAP) для связывания с SLP76 SH2-доменом; и iii) регулировании активации с использованием сигнализации ядерного фактора κВ (NF-κВ) путем взаимодействия с ИКК-α и -β. Исследование также показали, что HPK1 отрицательно регулирует сигнализацию пути МАР-киназы и транскрипцию Ар-1 в Т-клетках. (Hernandez, et al. 2018).

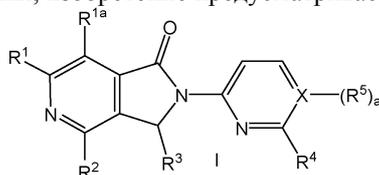
Исследования, проведенные на сегодняшний день на HPK1-киназе, свидетельствуют о том, что HPK1 играет роль в усилении ответов Т-клеток и повышении противоопухолевого иммунитета.

Суть изобретения

Настоящее изобретение предусматривает, частично, соединения формул I, II и III, и их фармацевтически приемлемых солей. Такие соединения могут ингибировать активность HPK1-киназы, тем самым, осуществляя биологические функции. Также предусмотренными являются фармацевтические композиции и лекарственные средства, которые содержат соединения или соли, согласно настоящему изобретению, самостоятельно или в комбинации с дополнительными противораковыми терапевтическими агентами или паллиативными агентами.

Настоящее изобретение также предусматривает, частично, способы получения соединений, фармацевтически приемлемых солей и композиций, согласно изобретению, и способы применения вышеизложенного.

В одном варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль, в котором:

R¹ выбирают из группы, которая состоит из водорода, галогена, (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси, -N(R⁶)(R⁷) и (C₃-C₆)циклоалкила, при этом указанный (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₆)алкил и (C₃-C₆)циклоалкил является необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидрокси, циано, (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)алкокси;

R⁶ и R⁷ каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C₁-C₆)алкила, при этом указанный (C₁-C₆)алкил является необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C₁-C₆)алкокси, циано и гидрокси, или R⁶ и R⁷, вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4- до 8-членный)гетероциклоалкил, который является необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси и галоген(C₁-C₆)алкокси, при этом указанный (C₁-C₆)алкил и галоген(C₁-C₆)алкил является необязательно замещенным от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидрокси, циано,

(C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)алкокси;

R^{1a} выбирают из группы, которая состоит из водорода и галогена.

R² представляет собой:

i) -(CH₂)_mN(R⁸)(R⁹), в которой m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, или 3, и R⁸ и R⁹ каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C₁-C₆)алкила, при этом указанный (C₁-C₆)алкил является необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C₁-C₆)алкокси, циано и гидроксиды, или R⁸ и R⁹, вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4- до 6-членный)гетероциклоалкил, который является необязательно замещенным от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидроксиды, (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси и галоген(C₁-C₆)алкокси, при этом указанный (C₁-C₆)алкил и галоген(C₁-C₆)алкил является необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидроксиды, циано и (C₁-C₆)алкокси;

ii) (C₁-C₆)алкил, при этом указанный (C₁-C₆)алкил является необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C₁-C₆)алкокси, -N(R⁶)(R⁷), циано и гидроксиды, при этом R⁶ и R⁷ каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C₁-C₆)алкила; или

iii) (от 4- до 6-членный)гетероциклоалкил, при этом указанный гетероциклоалкил является необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидроксиды, циано, (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси и галоген(C₁-C₆)алкокси, при этом указанный (C₁-C₆)алкил и галоген(C₁-C₆)алкил является необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидроксиды, циано и (C₁-C₆)алкокси;

R³ выбирают из группы, которая состоит из водорода, галогена, гидроксиды, (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси и галоген(C₁-C₆)алкокси;

X представляет собой углерод или азот;

R⁴ представляет собой (от 4- до 6-членный)гетероциклоалкил или (от 5- до 10-членный)гетероарил, при этом указанный (от 4- до 6-членный)гетероциклоалкил и (от 5- до 10-членный)гетероарил является необязательно замещенными от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, циано, оксо, гидроксиды, -N(R¹⁰)(R¹¹), (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси и -(CH₂)_n(C₃-C₆)циклоалкила, при этом указанный (C₁-C₆)алкил и галоген(C₁-C₆)алкил является необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидроксиды, циано и (C₁-C₆)алкокси, и в которой n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 или 2; и при этом R¹⁰ и R¹¹ каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C₁-C₆)алкила, при этом указанный (C₁-C₆)алкил является необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена и гидроксиды;

R⁵ выбирают из группы, которая состоит из водорода, галогена, гидроксиды, (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси и галоген(C₁-C₆)алкокси; и

a представляет собой целое число, выбранное из 0 или 1, при условии, что, когда X представляет собой азот, a представляет собой 0.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, которая содержит соединение по любой одной из формул, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов.

Изобретение также предусматривает терапевтические способы и применения, которые включают введение соединения, согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает способ лечения аномального клеточного роста, в частности рака, у субъекта, который нуждается в этом, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения согласно настоящему изобретению могут вводиться в качестве самостоятельных агентов, или могут вводиться в сочетании с другими противораковыми терапевтическими агентами, в частности стандартными лечебными агентами, которые соответствуют конкретному виду рака.

В следующем варианте осуществления, изобретение предусматривает способ лечения аномального клеточного роста, в частности рака, у субъекта, который нуждается в этом, который включает введение субъекту определенного количества соединения согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, в сочетании с определенным количеством дополнительного противоракового терапевтического агента, которые суммарно вместе являются эффективными в лечении указанного аномального роста клеток.

В другом варианте осуществления, изобретение касается соединения согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в качестве лекарственного средства, в частности

лекарственного средства для лечения рака.

В другом варианте осуществления, изобретение касается соединения согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в лечении аномального клеточного роста, в частности рака, у субъекта.

В следующем варианте осуществления, изобретение предусматривает применение соединения согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения аномального клеточного роста, в частности рака, у субъекта.

В другом варианте осуществления, изобретение касается фармацевтической композиции для применения в лечении аномального клеточного роста у субъекта, который нуждается в этом, при этом композиция содержит соединение согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В еще одном варианте осуществления, изобретение предусматривает применения соединения по любой одной из формул, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения аномального клеточного роста у субъекта.

В частых вариантах осуществления вышеуказанных соединений, способов и применения, аномальный клеточный рост представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения в результате приводят к одному или нескольким из следующих эффектов: (1) ингибирование пролиферации раковых клеток; (2) ингибирование инвазивности раковых клеток; (3) индуцирование апоптоза раковых клеток; (4) ингибирование метастазирования раковых клеток; (5) ингибирование ангиогенеза; (6) усиление Т-клеточных ответов; или (7) повышение противоопухолевой активности.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает способ лечения НРК1-зависимых расстройств и усиление иммунного ответа у субъекта, который включает введение субъекту соединения согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве, которое является эффективным для лечения указанного расстройства, в частности рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения, расстройство представляет собой рак, который характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией НРК1-киназы.

В некоторых вариантах осуществления, способы и применения, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение субъекту количества дополнительного противоракового терапевтического агента или паллиативного агента, которые вместе в сумме являются эффективными в лечении указанного аномального роста клеток. Каждый из вариантов осуществления соединений по настоящему изобретению, описанный ниже, может комбинироваться одним или несколькими другими вариантами осуществления соединений по настоящему изобретению, описанных в настоящем документе, что не противоречит варианту(ам) осуществления, с которым комбинируются.

Следует понимать, что как предыдущее общее описание, так и следующее детальное описание являются только иллюстративными и пояснительными, и не ограничивают изобретение, которое заявляется.

Кроме того, каждый из вариантов осуществления, которые описывают изобретение ниже, предусматривает в своем объеме фармацевтически приемлемые соли соединений согласно изобретению. Соответственно, фраза "или его фармацевтически приемлемая соль", как подразумевается в описании, охватывает все соединения, описанные в настоящем документе.

Подробное описание

Определения и пояснения.

Настоящее изобретение можно понять более легко со ссылкой на следующее подробное описание предпочтительных вариантов осуществления изобретения и примеров, включенных в данный документ. Следует понимать, что терминология, используемая в настоящем документе, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения. Кроме того, следует понимать, что, если специально не определено в настоящем документе, терминологии, которая используется в настоящем документе, должно предоставляться ее общепринятое значение, как известно в соответствующей области техники.

Как используется в настоящем документе, термины в единственном числе включают в себя ссылки на множественное число, если не указывается другое. Например, заместитель включает один или несколько заместителей.

Термин "примерно" относится к относительному термину, который обозначает от приблизительно плюс-минус 10% от номинальной величины, к которой он относится, в одном варианте осуществления, до приблизительно плюс-минус 5%, в другом варианте осуществления, до приблизительно плюс-минус 2%. Для отрасли представленного раскрытия данный уровень приближения является соответствующим, если значение не является указанным специально, чтобы требовать более жесткого диапазона.

Как используется в настоящем документе, термин "n-членный", когда n представляет собой целое число, как правило, описывает количество образующих кольцо атомов в фрагменте, где количество образующих кольцо атомов составляет n. Например, пиридин является примером 6-членного гетероарильного кольца, и тиазол является примером 5-членного гетероарильного кольца.

В разных местах в представленном описании, заместители в соединениях согласно изобретению раскрываются группами или диапазонами. Специально предусматривается, что изобретение включает каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин "C₁₋₆алкил" является специально предназначенным включать C₁алкил (метил), C₂алкил (этил), C₃алкил, C₄алкил, C₅алкил и C₆алкил. В другом примере, термин "5-6-членная гетероарильная группа" является специально предназначенным включать любую 5-, 6-членную гетероарильную группу.

Как используется в настоящем документе, "антагонист НРК1" или "ингибитор НРК1" представляет собой молекулу, которая уменьшает, ингибирует или иным образом уменьшает одну или несколько из биологических активностей НРК1 (например, активность серин/треонинкиназы, набор к комплексу TCR после активизации TCR, взаимодействие с партнером, который связывает протеин, таким как SLP76). Антагонизм с использованием антагониста НРК1 не обязательно указывает на полное уничтожение активности НРК1. Зато активность может уменьшиться на статистически значимую величину. Например, соединение по настоящему изобретению может снижать активность НРК1 активность по меньшей мере на от приблизительно 2,5% до приблизительно 100%, от приблизительно 10% до приблизительно 90%, от приблизительно 20% до приблизительно 70%, от приблизительно 30 до 60%, от приблизительно 40% до приблизительно 50% по сравнению с соответствующим контролем. В некоторых вариантах осуществления, антагонист НРК1 снижает, ингибирует или иным образом уменьшает активность серин/треонинкиназы НРК1. В некоторых из данных вариантов осуществления, антагонист НРК1 снижает, ингибирует или иным образом уменьшает опосредствованное НРК1 фосфорилирование SLP76 и/или Gads. Раскрытые в настоящее время соединения непосредственно связываются с НРК1 и ингибируют его киназную активность.

Изобретение, описанное в настоящем документе, соответственно может быть применено на практике при отсутствии любого элемента(ов), специально не описанного(ых) в настоящем документе. Таким образом, например, в каждом примере в настоящем документе любой из терминов "который содержит", "который состоит по существу из" и "который состоит из" может быть заменен любым из двух других терминов.

Термин "(C₁-C₆)алкил", как используется в настоящем документе, касается насыщенной алкильной группы с разветвленной или линейной цепью, которая содержит от 1 до 6 атомов углерода, такой как, но не ограничиваясь этим, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил и н-гексил. (C₁-C₆)алкил может быть необязательно замещенным, в котором один или более атомов водорода являются замещенными заместителем, выбранным из группы, которая состоит из галогена, циано, гидроксид, -SF₅, нитро, -(C₁-C₆)алкокси и -N(R⁶)(R⁷), в котором R⁶ и R⁷ каждый независимо является выбранным из водорода и (C₁-C₆)алкила. Например, а (C₁-C₆)алкильный фрагмент может быть замещенным одним или несколькими атомами галогена, образуя "галоген(C₁-C₆)алкил". Иллюстративные примеры галоген(C₁-C₆)алкила включают, но не ограничиваются этим, фторметил, 2-фторэтил, дифторметил, трифторметил и пентафторэтил. Другие иллюстративные примеры замещенного (C₁-C₆)алкила включают, но не ограничиваются этим, цианобутил и этоксиэтил.

Термин "галоген(C₁-C₆)алкил", как используется в настоящем документе, касается (C₁-C₆)алкильной группы, как определяется выше, при этом алкильная группа является замещенной одним или несколькими атомами галогена. Например, галоген(C₁-C₆)алкил может быть выбран из фторметила, фторэтила, дифторметила, дифторэтила, трифторметила, трифторэтила.

Термин "(C₂-C₆)алкенил" касается алифатического углеводорода, который имеет от 2 до 6 атомов углерода, и который имеет, по меньшей мере одну углерод-углерод двойную связь, включая группы с линейной цепью или разветвленной цепью, которые имеют, по меньшей мере одну углерод-углерод двойную связь. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются этим, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (алил), изопропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил и тому подобное. Когда соединения согласно изобретению содержат (C₂-C₆)алкенильную группу, соединение может существовать в виде чистой E (entgegen) формы, чистой Z (zusammen) форма, или любая их смесь. (C₂-C₆)алкенил может быть необязательно замещенным, при этом один или более атомов водорода являются замещенными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, циано, гидроксид, -SF₅, нитро, -(C₁-C₆)алкокси, и -N(R⁶)(R⁷), при этом R⁶ и R⁷ каждый независимо является выбранным из водорода и (C₁-C₆)алкила.

Термин "(C₂-C₆)алкинил" относится к алифатическому углеводороду, который имеет от двух до шести атомов углерода, и который имеет, по меньшей мере одну углерод-углерод тройную связь, включая группы с линейной цепью или разветвленной цепью, которые имеют, по меньшей мере, одну углерод-углерод тройную связь. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются этим, этенил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил. (C₂-C₆)алкинил может быть необязательно замещенным, при этом один или более атомов водорода являются замещенными заместителем, выбранным из группы, которая состоит из галогена, циано, гидроксид, -SF₅, нитро, -(C₁-C₆)алкокси и -N(R⁶)(R⁷), при этом R⁶ и R⁷ каждый независимо является выбранным с водорода и (C₁-C₆)алкила.

Термин "(C₁-C₆)алкокси", как используется в настоящем документе, касается (C₁-C₆)алкильной группы, как определено выше, присоединенной к родовому молекулярному фрагменту через атом кисло-

рода. Иллюстративные примеры (C₁-C₆)алкокси включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси. (C₁-C₆)алкокси может быть обязательно замещенным, при этом один или более атомов водорода является замещенным заместителем, выбранными из группы, которая состоит из галогена, циано, гидроксид, -SF₅, нитро, -(C₁-C₆)алкокси и -N(R⁶)(R⁷), при этом R⁶ и R⁷ каждый независимо является выбранным из водорода и (C₁-C₆)алкила. Например, (C₁-C₆)алкокси может быть замещенным одним или несколькими атомами галогена, образуя "галоген(C₁-C₆)алкокси". Иллюстративные примеры галоген(C₁-C₆)алкокси включают, но не ограничиваются этим, фторметокси, дифторметокси, 2-фторэтокси, трифторметокси и пентафторэтокси.

Термин "галоген(C₁-C₆)алкокси" как используется в настоящем документе, относится к (C₁-C₆)алкокси группе, как определяется выше, при этом алкокси группа является замещенной одним или несколькими атомами галогена. Например, галоген(C₁-C₆)алкокси может быть выбранным из фторметокси, фторэтокси, дифторметокси, дифторэтокси, трифторметокси, трифторэтокси.

Термин "(C₁-C₆)алкилтио", как используется в настоящем документе, относится к (C₁-C₆)алкильной группе, как определяется выше, присоединенной к родителскому молекулярному фрагменту через атом серы. Репрезентативные примеры (C₁-C₆)алкилтио включают, но не ограничиваются этим, метилтио, этилтио, пропилтио и подобные. (C₁-C₆)алкилтио может быть обязательно замещенным, при этом один или больше атомов водорода является замещенными заместителем, выбранными из группы, которая состоит из галогена, циано, гидроксид, -SF₅, нитро, -(C₁-C₆)алкокси и -N(R⁶)(R⁷), при этом R⁶ и R⁷ независимо друг от друга выбраны из водорода и (C₁-C₆)алкила.

Как используется в настоящем документе, термин "(C₃-C₆)циклоалкил" относится к карбоциклическому заместителю, полученному путем удаления водорода из насыщенной карбоциклической молекулы, имеющей от 3 до 6 атомов углерода. "Циклоалкил" может представлять собой моноциклическое кольцо, примеры которого включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. (C₃-C₆)циклоалкил может быть обязательно замещенным, при этом один или больше атомов водорода является замещен, когда один или более атомов водорода замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, -SF₅, нитро, -(C₁-C₆)алкокси и -N(R⁶)(R⁷), при этом R⁶ и R⁷ независимо друг от друга выбраны из водорода и (C₁-C₆)алкила.

"Гетероциклоалкил," как используется в настоящем документе, относится к циклоалкилу, как определено выше, где по меньшей мере один из атомов углерода кольца замещен гетероатомом, выбранным из азота, кислорода или серы. Термин "(от 4-до 6-членный)гетероциклоалкил" обозначает, что гетероциклоалкильный заместитель содержит в общей сложности от 4 до 6 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых является гетероатомом. Термин "(от 4- до 8-членный)гетероциклоалкил" обозначает, что гетероциклоалкильный заместитель содержит в общей сложности от 4 до 8 кольцевых атомов, по крайней мере один из которых является гетероатомом. Термин "(6-членный)гетероциклоалкил" обозначает, что гетероциклоалкильный заместитель содержит в общей сложности 6 кольцевых атомов, по крайней мере один из которых является гетероатомом. Термин "(5-членный)гетероциклоалкил" обозначает, что гетероциклоалкильный заместитель содержит в общей сложности 5 кольцевых атомов, по крайней мере один из которых является гетероатомом. Гетероциклоалкильный заместитель может быть присоединен через атом азота, имеющий соответствующую валентность, или через любой кольцевой атом углерода. Гетероциклоалкильное звено может быть по выбору замещено одним или несколькими заместителями у атома азота с соответствующей валентностью или у любого доступного атома углерода.

Примеры гетероциклоалкильных колец включают, но не ограничиваются этим, азетидинил, дигидрофуранил, дигидротиафенил, тетрагидротиафенил, тетрагидрофуранил, тетрагидротриазинил, тетрагидропиразолил, тетрагидрооксазинил, тетрагидропиримидинил, имидазолидинил, пиролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиазинил, тетрагидротиадиазинил, тетрагидрооксазолил, морфолинил, оксетанил, тетрагидродиазинил, оксазинил, оксатиазинил. Дополнительные примеры гетероциклоалкильных колец включают тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, имидазолидин-1-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-4-ил, пиролидин-1-ил, пиролидин-2-ил, пиролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, 1,3-оксазолидин-3-ил, изотиазолидинил, 1,3-тиазолидин-3-ил, 1,2-пиразолидин-2-ил, 1,2-тетрагидротиазин-2-ил, 1,3-тиазинан-3-ил, 1,2-тетрагидродиазин-2-ил, 1,3-тетрагидродиазин-1-ил, 1,4-оксазин-4-ил, 2-оксопиперидинил (например, 2-оксопиперидин-1-ил), азабицикло[2.2.1]гептил и подобные. Один конкретный пример гетероциклоалкила представляет собой 2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил. Гетероциклоалкил может быть обязательно замещенным, при этом один или несколько атомов водорода являются замещенными заместителем, выбранным из группы, которая состоит из галогена, циано, гидроксид, -SF₅, нитро, -(C₁-C₆)алкокси и -N(R⁶)(R⁷), при этом R⁶ и R⁷ каждый независимо является выбранным из водорода и (C₁-C₆)алкила.

"(C₆-C₁₀)арил" относится к моноциклической или анелировано-кольцевой полициклической ароматической со всеми атомами углерода группы, которая имеет конъюгированную пи-электронную систему, содержащую от 6 до 10 атомов углерода, такой как фенил или нафтил.

Как используется в настоящем документе, термин "гетероарил" относится к ароматической карбоциклической системе, содержащей один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранных из

кислорода, азота и серы, и имеющей одно, два или три кольца, причем такие кольца могут быть сросшимися, где сросшиеся определены выше. Кольцо "(от 5- до 10-членный) гетероарил" относится к гетероарильному кольцу, имеющему от 5 до 10 кольцевых атомов, в котором по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой азот, а остальные кольцевые атомы независимо выбраны из группы, состоящей из углерода, кислорода, серы и азота. Кольцо "(5-6-членный) гетероарил" относится к гетероарильному кольцу, имеющему от 5 до 6 кольцевых атомов, в котором по меньшей мере один из кольцевых атомов является азотом, а остальные кольцевые атомы независимо выбраны из группы, состоящей из углерода, кислорода, серы и азота. Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, имидазол, пиразолил, пиримидинил, пиридазинил, тиазолил, триазолил (например, 1,2,3-триазол или 1,2,4-триазол), пиразинил, оксазолил, тиадиазолил, пиридинил, имидазопиридинил, триазолопиридинил, дигидропирролотриазолил и оксадиазолил. Более конкретные примеры гетероариллов включают имидазол, 1Н-пиразолил, тиадиазолил или триазолил.

Следует понимать, что гетероарил может быть необязательно анелированным с циклоалкильной группой, или с гетероциклоалкильной группой, как определяется в настоящем документе.

Гетероарильный заместитель может быть присоединен через атом азота с соответствующей валентностью или через любой атом углерода. Гетероарильное звено может быть по выбору замещено одним или несколькими заместителями у атома азота с соответствующей валентностью или у любого доступного атома углерода. (5-6-членный)гетероарил может быть необязательно замещен, когда один или несколько атомов водорода замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, $-\text{SF}_5$, нитро, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкокси и $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, в которой R^6 и R^7 независимо друг от друга выбраны из водорода и (C_1-C_6) алкила. Заместитель может быть присоединен к гетероарильному мотиву у любого доступного атома углерода или к гетероатому, когда гетероатом представляет собой азот, имеющий соответствующую валентность.

"Галоген" или "атом галогена", как используется в настоящем документе, относится к атому хлора, фтора, брома или йода.

"Гидроксид" или "гидроксил", как используется в настоящем документе, обозначает -ОН группу.

"Циано", как используется в настоящем документе, обозначает -CN группу, которая, кроме того,

может быть изображена как $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} \text{---C}\equiv\text{N}$.

"Нитро", как используется в настоящем документе, обозначает $-\text{NO}_2$ группу.

"Необязательно/опционально замещенный", как используется в настоящем документе, обозначает, что замещение является необязательным, и поэтому включает как незамещенные, так и замещенные атомы и молекулы/фрагменты. "Замещенный" атом или фрагмент означает, что любой водород на указанном атоме или мотиве может быть заменен на выбор из указанной группы заместителей (вплоть до того, что каждый атом водорода на указанном атоме или мотиве заменяется на выбор из указанной группы заместителей), при условии, что нормальная валентность указанного атома или мотива не превышена, и что замещение приводит к стабильному соединению. Например, если метильная группа (т.е. $-\text{CH}_3$) является необязательно замещенной, то до 3 атомов водорода на атоме углерода могут быть замещены замещающими группами.

Опционально замещенный", как используется в настоящем документе, означает, что замещение является необязательным, и поэтому включает как незамещенные, так и замещенные атомы и молекулы. "Замещенный" атом или мотив означает, что любой водород на указанном атоме или мотиве может быть заменен на выбор из указанной группы заместителей (вплоть до того, что каждый атом водорода на указанном атоме или мотиве заменяется на выбор из указанной группы заместителей), при условии, что нормальная валентность указанного атома или мотива не превышена, и что замещение приводит к стабильному соединению. Например, если метильная группа (т.е. $-\text{CH}_3$) является необязательно замещенной, то до 3 атомов водорода на атоме углерода могут быть замещены замещающими группами.

"Пациент" или "субъект" относится к теплокровным животным, таким как, например, свиньи, коровы, куры, лошади, морские свинки, мыши, крысы, песчанки, коты, кролики, собаки, обезьяны, шимпанзе и людям.

"Фармацевтический приемлемое" указывает на то, что вещество или композиция должна быть совместимой, химически и/или токсикологически, с другими ингредиентами, которые содержатся в препарате, и/или с млекопитающим, которого им лечат.

Термин "терапевтически эффективное количество", как используется в настоящем документе, касается такого количества соединения, которое вводится, которое облегчит в определенной степени один или несколько симптомов расстройства, которое лечится. Что касается лечения расстройства, опосредствованного киназой НРК1 (например, рака), терапевтически эффективное количество касается такого количества, которое имеет эффект облегчения в некоторой степени (или, например, устранение) одного или нескольких симптомов, связанных с расстройством, опосредствованным киназой НРК1. Например, терапевтически эффективное количество касается такого количества, которое имеет эффект (1) уменьшение размера опухоли (2) ингибирование (т.е. замедление в некоторой степени, преимущественно, до остано-

ки) метастазирования опухоли (3) ингибирование в некоторой степени (то есть замедление в определенной мере, в основном, остановка) роста опухоли или инвазивности опухоли и/или (4) облегчения в некоторой степени (или, предпочтительно, к устранению) одного или нескольких признаков или симптомов, связанных с раком.

Термин "лечение", как используется в настоящем документе, если не указано иное, обозначает реверсирования, облегчение, ингибирование прогрессирования, или предотвращение расстройства или состояния, к которому такой термин применяется, или одного или нескольких симптомов такого расстройства или состояния. Термин "лечение", как используется в настоящем документе, если не указано иное, касается действия лечения, так как "лечение" является определенным в настоящем документе. Термин "лечение" также включает адьювантное и нео-адьювантное лечение субъекта.

"Изомер" обозначает "стереоизомер" и "геометрический изомер", как определяется ниже.

"Стереоизомер" относится к соединениям, которые имеют один или более хиральных центров, каждый из которых может существовать в R или S конфигурации. Стереоизомеры включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также рацематы и их смеси.

"Геометрический изомер" относится к соединениям, которые могут существовать в цис, транс, анти, entgegen (E) и zusammen (Z) формах, а также их смеси.

Как используется в настоящем документе, если не указано иное, точка присоединения заместителя может находиться в любом подходящем положении заместителя. Например, пиридинил (или пиридил) может быть 2-пиридином (или пиридин-2-илом), 3-пиридином (или пиридин-3-илом) или 4-пиридином (или пиридин-4-илом).

Когда замещенный или необязательно замещенный фрагмент является описанным без указания атома, с помощью которого такой фрагмент является связанным с заместителем, тогда заместитель может быть присоединенный через любой соответствующий атом в таком фрагменте. Например, в необязательно замещенном (от 5- до 10-членном)гетероариле, заместитель гетероарила может быть связан с любым атомом углерода на гетероарильной цепи или с гетероатомом гетероарила, если позволяет валентность. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации дают стабильные соединения.

Данное описание использует термины "заместитель", "радикал" и "группа" взаимозаменяемо.

Если заместители являются описанными, как такие, что являются "независимо выбранными" из группы, каждый заместитель выбирают независимо от любого другого. Каждый заместитель, вследствие этого, может быть идентичным или отличаться от другого (их) заместителя (ей).

Соединения

Соединения формулы I, как описывается выше, содержит азалактамное (2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-оновое) ядро, при этом пирольное кольцо является присоединенным через его атом азота к 6-членному гетероарилу (пиридину или пиримидину), которое является замещенным R⁴ и необязательно R⁵ заместителем.

В одном варианте осуществления, в формуле I, как описывается выше, R¹ представляет собой -N(R⁶)(R⁷), и R⁶ и R⁷ каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C₁-C₆)алкила, при этом указанный (C₁-C₆)алкил является необязательно замещенный от 1 до 3 галогенов.

В другом варианте осуществления, R¹ представляет собой -N(R⁶)(R⁷), и R⁶ и R⁷ каждый представляет собой метил.

В другом варианте осуществления, R¹ представляет собой -N(R⁶)(R⁷), и R⁶ и R⁷ каждый представляет собой этил.

В другом варианте осуществления, R¹ представляет собой -N(R⁶)(R⁷), и один из R⁶ и R⁷ представляет собой водород, и другой представляет собой метил.

В другом варианте осуществления, R¹ представляет собой -N(R⁶)(R⁷), и один из R⁶ и R⁷ представляет собой метил, и другой представляет собой этил.

В еще одном варианте осуществления, R¹ представляет собой -N(R⁶)(R⁷), и R⁶ и R⁷, вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4- до 8-членный)гетероциклоалкил, который является необязательно замещенным от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси и галоген(C₁-C₆)алкокси. Когда R⁶ и R⁷, вместе взятые, образуют (от 4- до 8-членный)гетероциклоалкил, гетероциклоалкил может быть выбранным из группы, которая состоит из азетидинила, пирролидинила и азабицикло[2.2.1]гептила.

В определенных вариантах осуществления, R¹ представляет собой азетидинил, необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси и галоген(C₁-C₆)алкокси.

В определенных вариантах осуществления, R¹ представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, и галоген(C₁-C₆)алкокси.

В определенных других вариантах осуществления, R¹ представляет собой (C₃-C₆)циклоалкил, при этом указанный (C₃-C₆)циклоалкил является необязательно замещенный от одного до трех заместителя-

ми, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)алкокси. Когда R¹ представляет собой (C₃-C₆)циклоалкил, (C₃-C₆)циклоалкил представляет собой циклопропил.

В еще другом варианте осуществления, R¹ представляет собой (C₁-C₆)алкил, выбранный из группы, которая состоит из метила, этила, пропила, изопропила, бутила и трет-бутила.

В другом варианте осуществления, R¹ представляет собой водород.

Следует понимать, что любое из указанных выше подсемейств (вариантов осуществления) R¹ может комбинироваться вместе с любым из подсемейств для R^{1a}, R², R³, R⁴, R⁵, а и X, как описывается выше и дальше в настоящем документе.

В другом варианте осуществления, в формуле I, как описывается выше, R² представляет собой -(CH₂)_mN(R⁸)(R⁹), в которой m представляет собой 1, и один из R⁸ и R⁹ представляет собой водород, и другой представляет собой метил.

В другом варианте осуществления, R² представляет собой -(CH₂)_mN(R⁸)(R⁹), в которой m представляет собой 1, и R⁸ и R⁹ оба представляют собой водород.

В определенных других вариантах осуществления, R² представляет собой (от 4- до 6-членный)гетероциклоалкил, и гетероциклоалкил представляет собой азетидинил.

Следует понимать, что любое из указанных выше подсемейств (вариантов осуществления) R² может комбинироваться вместе с любым из подсемейств для R¹, R^{1a}, R³, R⁴, R⁵, а и X, как описывается выше и дальше в настоящем документе.

В другом варианте осуществления, в формуле I, как описывается выше, R³ представляет собой водород.

В еще одном варианте осуществления, в формуле I, как описывается выше, R⁴ представляет собой (от 5- до 6-членный)гетероарил, необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, циано, гидрокси, -N(R¹⁰)(R¹¹), (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси, и -(CH₂)_n(C₃-C₆)циклоалкила, в которой n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 или 2; и при этом R¹⁰ и R¹¹ каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C₁-C₆)алкила, при этом указанный (C₁-C₆)алкил является необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена и гидрокси. Когда R⁴ представляет собой (от 5- до 6-членный) гетероарил, гетероарил может представлять собой 1, 2, 3-триазолил, 1, 2, 4-триазолил или пиразолил.

В другом варианте осуществления, R⁴ представляет собой (от 4- до 6-членный) гетероциклоалкил, необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, циано, оксо, гидрокси, -N(R¹⁰)(R¹¹), (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси и -(CH₂)_n(C₃-C₆)циклоалкила, в которой n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 или 2; и при этом R¹⁰ и R¹¹ каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C₁-C₆)алкила, при этом указанный (C₁-C₆)алкил является необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена и гидрокси, когда R⁴ представляет собой (от 4- до 6-членный) гетероциклоалкил, гетероциклоалкил может представлять собой оксазолидинил, необязательно замещенный оксо-заместителем.

Следует понимать, что любое из указанных выше подсемейств (вариантов осуществления) R⁴ может комбинироваться вместе с любым из подсемейств для R¹, R^{1a}, R², R³, R⁵, а и X, как описывается выше и дальше в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления, в формуле I, как описывается выше, X представляет собой азот, и а представляет собой 0.

В другом варианте осуществления, X представляет собой углерод, а представляет собой 1, и R⁵ представляет собой водород или галоген. Когда R⁵ представляет собой галоген, R⁵ может представлять собой атом фтора.

Следует понимать, что любое из указанных выше подсемейств (вариантов осуществления) X может комбинироваться вместе с любым из подсемейств для R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴, R⁵, и а, как описывается выше и дальше в настоящем документе.

В других вариантах осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, в котором:

R^{1a} представляет собой H;

R¹ представляет собой (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₆)алкил, -N(R⁶)(R⁷), и (C₃-C₄)циклоалкил, при этом указанный (C₃-C₄)циклоалкил является необязательно замещенный одним (C₁-C₆)алкилом;

R⁶ и R⁷ каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C₁-C₆)алкила; или

R⁶ и R⁷ являются вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4- до 8-членный)гетероциклоалкил, который является необязательно замещенный от одного до трех (C₁-C₆)алкилом или галоген(C₁-C₆)алкилом;

R² представляет собой -(CH₂)_mN(R⁸)(R⁹), в которой m представляет собой 1, и R⁸ и R⁹ каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C₁-C₆)алкила;

R³ представляет собой H;

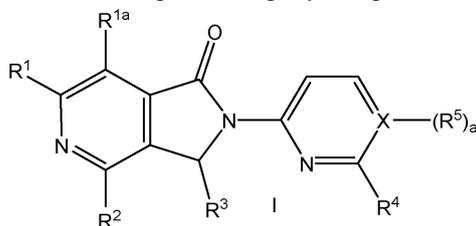
X представляет собой углерод;

R⁵ представляет собой водород;

a представляет собой 1; и

R⁴ представляет собой (5-членный)гетероциклоалкил или (6-членный)гетероарил, каждый необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из оксо, (C₁-C₆)алкила, необязательно замещенного гидрокси, галоген(C₁-C₆)алкилом и -(CH₂)_n(C₃-C₆)циклоалкилом, в котором n представляет собой 0 или 1.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль, в котором:

R¹ выбирают из группы, которая состоит из водорода, галогена, (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси, -N(R⁶)(R⁷) и (C₃-C₆)циклоалкила, при этом указанный (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₆)алкил и (C₃-C₆)циклоалкил является необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидрокси, циано, (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)алкокси;

R⁶ и R⁷ каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C₁-C₆)алкила, при этом указанный (C₁-C₆)алкил является необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C₁-C₆)алкокси, циано и гидрокси, или R⁶ и R⁷, вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4- до 8-членный)гетероциклоалкил, который является необязательно замещенным от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, и галоген(C₁-C₆)алкокси, при этом указанный (C₁-C₆)алкил и галоген(C₁-C₆)алкил является необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидрокси, циано, (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)алкокси;

R^{1a} представляет собой H;

R² представляет собой CH₂N(R⁸)(R⁹), при этом R⁸ и R⁹ каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C₁-C₆)алкила, при этом указанный (C₁-C₆)алкил является необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C₁-C₆)алкокси, циано и гидрокси, или R⁸ и R⁹, вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4- до 6-членный)гетероциклоалкил, который является необязательно замещенным от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, и галоген(C₁-C₆)алкокси, при этом указанный (C₁-C₆)алкил и галоген(C₁-C₆)алкил является необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидрокси, циано и (C₁-C₆)алкокси; и

R³ представляет собой H;

X представляет собой углерод;

R⁵ представляет собой водород;

a представляет собой 1; и

R⁴ представляет собой (от 4- до 6-членный)гетероциклоалкил или (от 5- до 10-членный)гетероарил, при этом указанный (от 4- до 6-членный)гетероциклоалкил и (от 5- до 10-членный)гетероарил является необязательно замещенными от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, циано, оксо, гидрокси, -N(R¹⁰)(R¹¹), (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси, и -(CH₂)_n(C₃-C₆)циклоалкила, при этом указанный (C₁-C₆)алкил и галоген(C₁-C₆)алкил является необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидрокси, циано и (C₁-C₆)алкокси, и в которой n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 или 2; и при этом R¹⁰ и R¹¹ каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C₁-C₆)алкила, при этом указанный (C₁-C₆)алкил является необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена и гидрокси.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором:

R¹ выбирают из группы, которая состоит из (C₁-C₄)алкила, CF₃, -N(R⁶)(R⁷) и (C₃-C₄)циклоалкила, при этом указанный (C₃-C₄)циклоалкил является необязательно замещенный одним CH₃;

R⁶ и R⁷ каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C₁-C₃)алкила; или

R⁶ и R⁷, вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4- до 5-

членный)гетероциклоалкил, который является необязательно замещенным от одного до двух заместителями CH_3 ;

R^2 представляет собой $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, в которой R^8 представляет собой водород, и R^9 выбирают из группы, которая состоит из водорода и CH_3 ; и

R^4 представляет собой (6-членный)гетероциклоалкил или (6-членный)гетероарил, при этом указанный (6-членный)гетероциклоалкил представляет собой 1,3-оксазолидин-3-ил, и указанный (5-членный)гетероарил представляет собой 1Н-пиразолил или триазолил, каждый необязательно замещенный от 1 до 2 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из оксо-, $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ алкила, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ алкила и $-\text{CH}_2$ -циклопропила.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором:

R^1 выбирают из группы, которая состоит из $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила, CF_3 , $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, и $(\text{C}_3\text{-C}_4)$ циклоалкила, при этом указанный $(\text{C}_3\text{-C}_4)$ циклоалкил является необязательно замещенный одним CH_3 ;

R^6 и R^7 каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила; или

R^6 и R^7 , вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4- до 5-членный)гетероциклоалкил, который является необязательно замещенным от одного до двух заместителями CH_3 ;

R^2 представляет собой $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, при этом R^8 представляет собой водород, и R^9 выбирают из группы, которая состоит из водорода и CH_3 ; и

R^4 представляет собой (5-членный)гетероциклоалкил или (6-членный)гетероарил, при этом указанный (5-членный)гетероциклоалкил представляет собой 2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил, необязательно замещенными 1 CH_3 , CH_2F , CHF_2 , или CF_3 , и указанный (6-членный)гетероарил представляет собой 1Н-пиразолил или триазолил, необязательно замещенными от 1 до 2 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила и $-\text{CH}_2$ -циклопропила.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, при этом R^1 представляет собой $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, при этом R^6 и R^7 каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, при этом R^1 представляет собой $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, при этом R^6 и R^7 , вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4- до 5-членный)гетероциклоалкил, который представляет собой азетидинил или пирролидинил, и указанный гетероциклоалкил является необязательно замещенный от одного до двух заместителями CH_3 .

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, в котором:

R^1 выбирают из группы, которая состоит из $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ и $(\text{C}_3\text{-C}_4)$ циклоалкила, при этом указанный $(\text{C}_3\text{-C}_4)$ циклоалкил является необязательно замещенный одним CH_3 ;

R^6 и R^7 каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила; или

R^6 и R^7 , вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4- до 5-членный)гетероциклоалкил, который является необязательно замещенным от одного до двух заместителями, выбранными из группы, которая состоит из CH_3 или галоген (C_1) алкила;

R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, при этом R^8 и R^9 каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и CH_3 ; и

R^4 представляет собой (6-членный)гетероциклоалкил или (6-членный)гетероарил, при этом указанный (5-членный)гетероциклоалкил представляет собой 2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил, необязательно замещенный 1 заместителем, выбранным из группы, которая состоит из CH_3 , CHF_2 - и CH_2F , и указанный (5-членный)гетероарил представляет собой имидазолил, 1Н-пиразолил, тиадиазолил или триазолил, необязательно замещенный от 1 до 2 заместителями независимо выбранными из группы, которая состоит из $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ алкила, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила и $-(\text{C}_4\text{-C}_5)$ циклоалкила, при этом указанный $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ алкил является необязательно замещенный одним гидроксидом.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, в котором:

R^1 представляет собой $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$;

R^6 и R^7 каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила; или

R^6 и R^7 , вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют пирролидинил-1-ил, необязательно замещенный от 1 до 2 CH_3 ;

R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, при этом R^8 и R^9 каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и CH_3 ; и

R^4 представляет собой триазол-3-ил, замещенный от 1 до 2 заместителями, независимо выбранными из группы, которая состоит из CH_3 -, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ -, и $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ -.

Соединения по изобретению относительно соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, в котором:

R^{1a} представляет собой H;

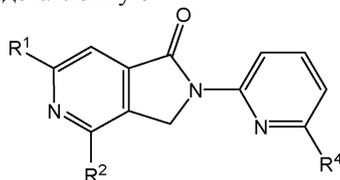
R^3 представляет собой H;

a представляет собой 1;

X представляет собой углерод; и

R^5 представляет собой водород;

предусматривает структуру, представленную



при этом R^1 , R^2 и R^4 являются такими, как определяется в настоящем документе.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение является направленным на любое одно или несколько из следующих соединений:

6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[(метиламино)метил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

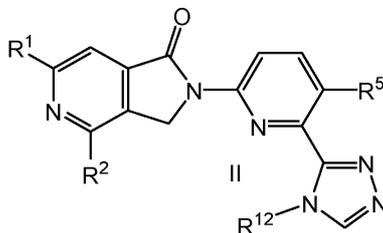
4-[(метиламино)метил]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-(аминометил)-2-[6-(4-этил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2S)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение является направленным на соединения формулы II



или его фармацевтически приемлемую соль, в котором:

R^1 выбирают из группы, которая состоит из водорода, галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкокси, $-N(R^6)(R^7)$ и (C_3-C_6) циклоалкила, при этом указанный (C_3-C_6) циклоалкил является необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидрокси, (C_1-C_6) алкила, и (C_1-C_6) алкокси;

R^6 и R^7 каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C_1-C_6) алкила, при этом указанный (C_1-C_6) алкил является необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена и гидрокси, или R^6 и R^7 , вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4- до 8-членный)гетероциклоалкил, который является необязательно замещенным от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси;

R^2 представляет собой:

i) $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, в которой m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, или 3, и R^8 и R^9 каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C_1-C_6) алкила, при этом указанный (C_1-C_6) алкил является необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена и гидрокси, или R^8 и R^9 , вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4- до 6-членный)гетероциклоалкил, который является необязательно замещенным от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси; или

ii) (от 4- до 6-членный)гетероциклоалкил, при этом указанный гетероциклоалкил является необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси;

R^5 выбирают из группы, которая состоит из водорода, галогена, гидрокси, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси; и

R^{12} выбирают из группы, которая состоит из (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила и $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ циклоалкил, в которой n представляет собой целое число 0 или 1.

В другом варианте осуществления, в формуле II, как описывается выше, R^1 представляет собой $-N(R^6)(R^7)$, и R^6 и R^7 каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C_1-C_6) алкила, при этом указанный (C_1-C_6) алкил является необязательно замещенный от 1 до 3 галогеном.

В другом варианте осуществления формулы II, R^1 представляет собой $-N(R^6)(R^7)$, и (R^6) и (R^7) каждый независимо представляет собой метил.

В другом варианте осуществления формулы II, R^1 представляет собой $-N(R^6)(R^7)$, и (R^6) и (R^7) каждый независимо представляет собой этил.

В другом варианте осуществления формулы II, R^1 представляет собой $-N(R^6)(R^7)$, и один из (R^6) и (R^7) представляет собой водород, и другой представляет собой метил.

В другом варианте осуществления формулы II, R^1 представляет собой $-N(R^6)(R^7)$, и один из (R^6) и (R^7) представляет собой метил, и другой представляет собой этил.

В еще одном варианте осуществления формулы II, R^1 представляет собой $-N(R^6)(R^7)$ и R^6 и R^7 , вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4- до 8-членный)гетероциклоалкил, который является необязательно замещенным от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси. Когда R^6 и R^7 , вместе взятые, образуют (от 4- до 8-членный)гетероциклоалкил, гетероциклоалкил может быть выбранным из группы, которая состоит из азетидинила, пирролидинила и азабицикло[2.2.1]гептила.

В определенных вариантах осуществления формулы II, R^1 представляет собой азетидинил, необязательно замещенными от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси.

В определенных вариантах осуществления формулы II, R^1 представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси.

В определенных других вариантах осуществления формулы II, R^1 представляет собой (C_3-C_6) циклоалкил, при этом указанный (C_3-C_6) циклоалкил является необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидрокси, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) алкокси. Когда R^1 представляет собой (C_3-C_6) циклоалкил, (C_3-C_6) циклоалкил представляет собой циклопропил.

В еще одном варианте осуществления формулы II, R^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, выбранный из группы, которая состоит из метила, этила, пропила, изопропила, бутила и трет-бутила.

В другом варианте осуществления формулы II, R^1 представляет собой водород.

Следует понимать, что любое из указанных выше подсемейств (вариантов осуществления формулы II) R^1 может комбинироваться вместе с любым из подсемейств для R^2 , R^5 , и R^{12} , как описывается выше и дальше в настоящем документе для формулы II.

В другом варианте осуществления, в формуле II, как описывается выше, R^2 представляет собой $(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, в которой m представляет собой 1, и один из (R^8) и (R^9) представляет собой водород, и другой представляет собой метил.

В другом варианте осуществления формулы II, R^2 представляет собой $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, в которой m представляет собой 1, и (R^8) и (R^9) оба представляют собой водород.

В определенных других вариантах осуществления формулы II, R^2 представляет собой (от 4- до 6-членный)гетероциклоалкил, и гетероциклоалкил представляет собой азетидинил.

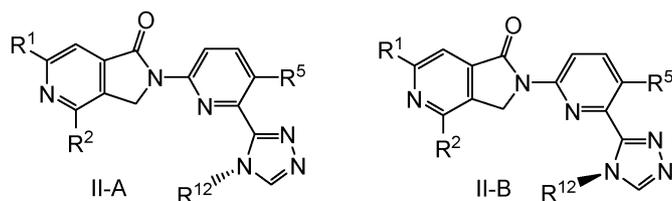
Следует понимать, что любое из указанных выше подсемейств (вариантов осуществления формулы II) R^2 может комбинироваться вместе с любым из подсемейств для R^1 , R^5 , и R^{12} , как описывается выше и дальше в настоящем документе формулы II.

В другом варианте осуществления, в формуле II, как описывается выше, R^{12} представляет собой (C_1-C_6) алкил, выбранный из группы, которая состоит из этила, пропила, изопропила, бутила и трет-бутила.

В другом варианте осуществления формулы II, R^{12} представляет собой галоген (C_1-C_6) алкил, выбранный из группы, которая состоит из фторметила, фторэтила, дифторметила, дифторэтила, трифторметила, трифторбутанила и трифторпентанила.

В еще одном варианте осуществления формулы II, R^{12} представляет собой $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ циклоалкил, в которой n представляет собой 1, и (C_3-C_6) циклоалкил представляет собой циклопропил.

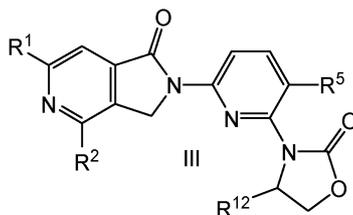
В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы II имеет абсолютную стереохимию, как показано в формуле II-A или II-B



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 , R^2 , R^5 , и R^{12} является такими, как определено для формулы II.

Каждый из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе в соответствии с формулой II, является также применимыми к соединениям формулы II-A и II-B.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение является направленным на соединения формулы III



или их фармацевтически приемлемую соль, в котором:

R^1 выбирают из группы, которая состоит из водорода, галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкокси, $-N(R^6)(R^7)$ и (C_3-C_6) циклоалкила, при этом указанный (C_3-C_6) циклоалкил является необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидрокси, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) алкокси;

R^6 и R^7 каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C_1-C_6) алкила, при этом указанный (C_1-C_6) алкил является необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена и гидрокси, или R^6 и R^7 , вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4- до 8-членный)гетероциклоалкил, который является необязательно замещенным от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси;

R^2 представляет собой:

i) $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, в которой m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, или 3, и R^8 и R^9 каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C_1-C_6) алкила, при этом указанный (C_1-C_6) алкил является необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена и гидрокси, или R^8 и R^9 , вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4- до 6-членный)гетероциклоалкил, который является необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси; или

ii) (от 4- до 6-членный)гетероциклоалкил, при этом указанный гетероциклоалкил является необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси; R^5 выбирают из группы, которая состоит из водорода, галогена, гидрокси, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси; и

R^{12} выбирают из группы, которая состоит из (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила и $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ циклоалкила.

В другом варианте осуществления, в формуле III, как описывается выше, R^1 представляет собой $-N(R^6)(R^7)$, и R^6 и R^7 каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C_1-C_6) алкила, при этом указанный (C_1-C_6) алкил является необязательно замещенный от 1 до 3 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы III, R^1 представляет собой $-N(R^6)(R^7)$, и R^6 и R^7 каждый представляет собой метил.

В другом варианте осуществления формулы III, R^1 представляет собой $-N(R^6)(R^7)$, и R^6 и R^7 , каждый представляет собой этил.

В другом варианте осуществления формулы III, R^1 представляет собой $-N(R^6)(R^7)$, и один из R^6 и R^7 представляет собой водород, и другой представляет собой метил.

В другом варианте осуществления формулы III, R^1 представляет собой $-N(R^6)(R^7)$, и один из R^6 и R^7 представляет собой метил, и другой представляет собой этил.

В еще одном варианте осуществления формулы III, R^1 представляет собой $-N(R^6)(R^7)$ и R^6 и R^7 , вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4-до 8-членный)гетероциклоалкил, который является необязательно замещенным от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси;

C_6)алкокси. Когда R^6 и R^7 , вместе взятые, образуют (от 4- до 8-членный)гетероциклоалкил, гетероциклоалкил может быть выбранным из группы, которая состоит из азетидинила, пирролидинила и азабицикло[2.2.1]гептила.

В определенных вариантах осуществления формулы III, R^1 представляет собой азетидинил, необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси.

В определенных вариантах осуществления формулы III, R^1 представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси.

В определенных других вариантах осуществления формулы III, R^1 представляет собой (C_3-C_6) циклоалкил, при этом указанный (C_3-C_6) циклоалкил является необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидрокси, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) алкокси. Когда R^1 представляет собой (C_3-C_6) циклоалкил, где (C_3-C_6) циклоалкил представляет собой циклопропил.

В еще одном варианте осуществления формулы III, R^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, выбранный из группы, которая состоит из метила, этила, пропила, изопропила, бутила и трет-бутила.

В другом варианте осуществления формулы III, R^1 представляет собой водород.

Следует понимать, что любое из указанных выше подсемейств (вариантов осуществления формулы III) R^1 может комбинироваться вместе с любым из подсемейств для R^2 , R^5 , и R^{12} , как описывается выше и дальше в настоящем документе для формулы.

В другом варианте осуществления, в формуле III, как описывается выше, R^2 представляет собой $(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, в которой m представляет собой 1, и один из (R^8) и (R^9) представляет собой водород, и другой представляет собой метил.

В другом варианте осуществления формулы III, R^2 представляет собой $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, в которой m представляет собой 1, и R^8 и R^9 оба представляют собой водород.

В определенных других вариантах осуществления формулы III, R^2 представляет собой (от 4- до 6-членный)гетероциклоалкил, и гетероциклоалкил представляет собой азетидинил.

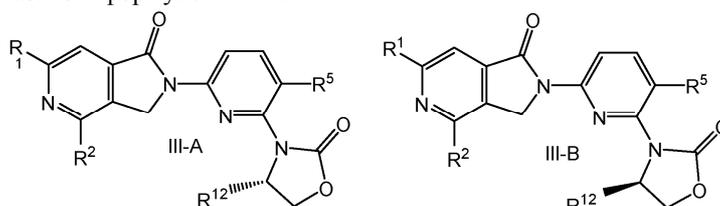
Следует понимать, что любое из указанных выше подсемейств (вариантов осуществления формулы III) R^2 может комбинироваться вместе с любым из подсемейств для R^1 , R^5 , и R^{12} , как описывается выше и дальше в настоящем документе для формулы.

В другом варианте осуществления, в формуле III, как описывается выше, R^{12} представляет собой (C_1-C_6) алкил, выбранный из группы, которая состоит из этила, пропила, изопропила, бутила и трет-бутила.

В другом варианте осуществления формулы III, R^{12} представляет собой галоген (C_1-C_6) алкил, выбранный из группы, которая состоит из фторметила, фторэтила, дифторметила, дифторэтила, трифторметила, трифторбутиланила и трифторпентанила.

В еще одном варианте осуществления формулы III, R^{12} представляет собой $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ циклоалкил, в котором n представляет собой 1, и (C_3-C_6) циклоалкил представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение формулы III имеет абсолютную стереохимию, как показано в формуле III-A или III-B



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 , R^2 , R^5 , и R^{12} являются такими, как определено для формулы III.

Каждый из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе в соответствии с формулой III, являются также применимыми к соединениям формулы III-A и III-B.

В другом аспекте, изобретение предусматривает соединение, выбранное из группы, которая состоит из:

4-[(метиламино)метил]-6-(пирролидинил-1-ил)-2-(6-{4-[(2S)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-(6-{4-[(2S)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
2-[6-[4-(циклопропилметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-[6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
2-(6-[4-[(2S)-бутан-2-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил)-6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
6-(диметиламино)-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-[6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
4-(аминометил)-2-[6-[4-(циклопропилметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-6-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
4-(аминометил)-6-(диметиламино)-2-[6-[5-(пропан-2-ил)-1H-пирразол-4-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
4-[(метиламино)метил]-2-[6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
4-(аминометил)-6-(диметиламино)-2-[6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
4-(аминометил)-6-(диметиламино)-2-(6-{4-[(2S)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-(6-{4-[(3E)-1,1,1-трифторпентан-3-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-(6-{4-[(3E)-1,1,1-трифторпентан-3-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
6-(диметиламино)-2-[5-фтор-6-[5-(пропан-2-ил)-1H-пирразол-4-ил]пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
4-[(метиламино)метил]-2-[6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
6-(азетидин-1-ил)-4-[(метиламино)метил]-2-[6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
4-(аминометил)-6-[(2R,4R)-2,4-диметилазетидин-1-ил]-2-[6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
6-[(1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гепт-7-ил]-4-[(метиламино)метил]-2-[6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
4-(аминометил)-6-циклопропил-2-[6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
6-[(2R,5S)-2,5-диметилпирролидинил-1-ил]-4-[(метиламино)метил]-2-[6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
6-(диэтиламино)-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-

4-(аминометил)-6-трет-бутил-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
 6-трет-бутил-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
 6-амино-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
 6-трет-бутил-4-[(метиламино)метил]-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-трифторпентан-3-ил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
 4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;
 6-[(2R,4S)-2,4-диметилазетидин-1-ил]-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте изобретение предусматривает соединение, выбранное из группы, которая состоит из соединений, приведенных в табл. 1, включающие примеры 1 и 53 включительно, или их фармацевтически приемлемые соли. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение, выбранное из группы, которая состоит из соединений, проиллюстрированных в примерах 1-53 в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей. В другом аспекте изобретение касается какого-либо одного или нескольких соединений, приведенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей.

Соединения согласно изобретению были оптимизированными для селективности против НРК1-киназы.

"Фармацевтическая композиция" относится к смеси из одного или нескольких соединений, описанных в представленном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства как активного ингредиента и, по меньшей мере, одного фармацевтически приемлемого носителя или эксципиента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по крайней мере один дополнительный противораковый терапевтический агент.

В другом варианте осуществления изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение одной из формул, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителя и/или эксципиента.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по крайней мере одно дополнительное противораковое терапевтическое средство или паллиативное средство. В некоторых таких вариантах осуществления, по меньшей мере, один дополнительный агент представляет собой противораковый терапевтический агент, как описывается ниже. В некоторых таких вариантах осуществления комбинация обеспечивает аддитивный, больше аддитивного или синергетический противораковый эффект.

В одном варианте осуществления, изобретение предусматривает способ лечения аномального клеточного роста у субъекта, который нуждается в этом, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает способ лечения аномального клеточного роста у субъекта, который нуждается в этом, который включает введение субъекту количества соединения согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, в сочетании с количеством дополнительного терапевтического агента (например, противоракового терапевтического агента), которые вместе в сумме являются эффективными в лечении указанного аномального роста клеток.

В частых вариантах осуществления способов, предусмотренных в настоящем документе, аномальный клеточный рост представляет собой рак. Соединения согласно изобретению могут вводиться как самостоятельные агенты, или могут вводиться в сочетании с другими противораковыми терапевтическими агентами, в частности стандартными лечебными агентами, которые соответствуют конкретному виду рака.

В некоторых вариантах осуществления, способы в результате приводят к одному или нескольким из следующих эффектов: (1) ингибирование пролиферации раковых клеток; (2) ингибирование инвазивности раковых клеток; (3) индуцирование апоптоза раковых клеток; (4) ингибирование метастазирования раковых клеток; (5) ингибирование ангиогенеза; (6) усиление Т-клеточных ответов; или (7) повышение противоопухолевой активности.

В другом аспекте, изобретение предусматривает способ лечения расстройства, опосредствованного активностью НРК1-киназы, у субъекта, такого как определенные виды рака, который включает введение субъекту соединения согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, которое является эффективным для лечения указанного расстройства.

Если не указывается иное, все ссылки в настоящем документе на соединения согласно изобретению, включают ссылки на соли, сольваты, гидраты и их комплексы, а также на сольваты, гидраты и комплексы их солей, включая полиморфы, стереоизомеры и их изотопно меченные варианты.

Соединения согласно изобретению могут существовать в форме фармацевтически приемлемых солей, таких как, например, кислотнo-аддитивные соли и основные аддитивно-солевые соединения одной из формул, указанных в представленном документе. Как используется в настоящем документе, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые хранят биологическую эффективность и свойства выходного соединения. Фраза "фармацевтически приемлемая(ые) соль(соли)", как используется в настоящем документе, если не указано иное, включает соли кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях формул, раскрытых в настоящем документе.

Например, основные по своей природе соединения согласно изобретению являются способными образовывать различные соли с различными неорганическими и органическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, на практике что желательно сначала выделить соединение по настоящему изобретению из реакционной смеси, как фармацевтически неприемлемую соль, и потом просто превратить последнюю обратно в соединение свободного основания путем обработки щелочным реагентом, и впоследствии превратить последнее свободное основание в фармацевтически приемлемую кислотнo-аддитивную соль. Кислотнo-аддитивные соли основных соединений по настоящему изобретению могут быть получены обработкой основного соединения по сути эквивалентным количеством выбранной минеральной или органической кислоты в водной среде растворителя или в соответствующем органическом растворителе, таком как метанол или этанол. При испарении растворителя получают желаемую твердую соль. Желаемая кислотная соль может также быть осажденный из раствора свободного основания в органическом растворителе, добавив к раствору соответствующую минеральную или органическую кислоту.

Кислоты, которые могут использоваться для получения фармацевтически приемлемых кислотнo-аддитивных солей таких основных соединений, которые образуют нетоксичные кислотнo-аддитивные соли, то есть солей, которые содержат фармакологически приемлемые анионы, такие как гидрохлоридные, гидробромидные, гидройодидные, нитратные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, кислотные фосфатные, изоникотинатные, ацетатные, лактатные, салицилатные, цитратные, кислые цитратные, тартратные, пантотенатные, битартратные, аскорбатные, сукцинатные, малеатные, гентизинатные, fumarатные, глюконатные, глюкуроонатные, сахаратные, формиатные, бензоатные, глутаматные, метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсульфонатные, п-толуолсульфонатные и памоатные [т.е. 1,1'-метиленбис(2 гидрокси-3-нафтоатные)] соли.

Примеры солей включают, но не ограничиваясь этим, ацетат, акрилат, бензолсульфонат, бензоат (такие как хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат и метоксибензоат), бикарбонат, бисульфат, бисульфит, битартрат, борат, бромид, бутин-1,4-диоат, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, капроат, каприлат, клавианат, цитрат, гдеканоат, дигидрохлорид, дигидрогенфосфат, эдетат, эдислят, эстолат, эзилат, этилсукцинат, формиат, fumarат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолят, гликолиларсанилат, гликолатулат, гептаноат, гексин-1,6-диоат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, γ -гидроксibутират, йодид, изобутират, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метафосфат, метансульфонат, метилсульфат, моногидрофосфат, мукат, напсилат, нафтален-1-сульфонат, нафтален-2-сульфонат, нитрат, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фенилацетат, фенилбутират, фенилпропионат, фталат, фосфат / дифосфат, полигалактуронат, пропансульфонат, пропионат, пропионат, пиррофосфат, пиросульфат, салицилат, стеарат, субацетат, суберат, сукцинат, сульфат, сульфонат, сульфит, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат.

Иллюстративные примеры приемлемых солей включают органические соли, полученные из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиака, первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Соединения согласно изобретению, которые включают основной компонент, такой как аминокислота, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с разными аминокислотами, кроме указанных выше кислот.

Те соединения согласно изобретению, которые имеют кислотную природу, являются способными образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных металлов или щелочно-земельных металлов, в частности соли натрия и калия. Все данные соли получают общепринятыми способами. Химические основания, которые используются в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей по настоящему изобретению, являются теми, которые образуют нетоксичные основные соли с кислотными соедине-

ниями в представленном документе. Данные соли могут быть получены любым приемлемым способом, например, обработкой свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочно-земельных металлов и тому подобное. Данные соли также могут быть получены обработкой соответствующих кислотных соединений водным раствором, который содержит желаемые фармакологически приемлемые катионы, и потом испарением полученного раствора досуха, желателно при пониженном давлении. В качестве альтернативы, они также могут быть получены смешиванием низших алканольных растворов кислотных соединений и желаемого алкоксида щелочного металла вместе, и потом испарением полученного раствора досуха так же, как и раньше. В обоих случаях преимущественно применяют стехиометрические количества реагентов для того, чтобы обеспечить полноту реакции и максимальный выход желаемого конечного продукта.

Химические основания, которые могут использоваться в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей соединений согласно изобретению, которые имеют кислотную природу, являются теми, которые образуют нетоксичные соли оснований с такими соединениями. Такие нетоксичные основные соли включают, но не ограничиваясь ими, соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов, такие как аддитивные соли катионов щелочных металлов (например, калия и натрия) и катионов щелочно-земельных металлов (например, кальция и магния), аммония или водорастворимого амина, такие как N-метилглюкамин (меглюмин), и низший алканоламмоний и другие основные соли фармацевтически приемлемых органических аминов.

Также могут образовываться полусоли кислот и оснований, например, гемисульфатные и гемикальциевые соли.

Для обзора приемлемых солей смотрите Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способы получения фармацевтически приемлемых солей соединений согласно изобретению являются известными специалистам в данной области.

Соли по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области. Фармацевтически приемлемая соль соединений согласно изобретению может быть легко получена путем смешивания вместе растворов соединения и желаемой кислоты или основания, если это уместно. Соль может выпадать в осадок из раствора и собираться фильтрацией или может быть выделена путем испарения растворителя. Степень ионизации соли может варьироваться от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что соединения согласно изобретению в виде свободного основания, которые имеют основную функциональность, могут быть преобразованы в кислотные аддитивные соли путем обработки стехиометрическим избытком соответствующей кислоты. Кислотные аддитивные соли соединений согласно изобретению могут быть снова превращены в соответствующие свободные основания путем обработки стехиометрическим избытком приемлемого основания, такого как калия карбонат или натрия гидроксид, как правило, в присутствии водного растворителя, и при температуре от примерно 0°C до примерно 100°C. Свободно-основная форма может быть выделена, используя традиционные способы, такие как экстракция органическим растворителем. К тому же, кислотные аддитивные соли соединений согласно изобретению могут взаимопреобразовывать, пользуясь преимуществами в дифференциальных растворимостях солей, летучести или кислотности кислот, или путем обработки соответственно загруженной ионно-обменной смолой. Например, обмен может находиться под влиянием реакции соли соединений согласно изобретению с незначительным стехиометрическим избытком кислоты с более низким рК, нежели у кислотного компонента выходящей соли. Данное преобразование, как правило, осуществляют при температуре от примерно 0°C до температуры кипения растворителя, который используют в качестве среды для способа. Подобные обмены являются возможными с основными аддитивными солями, как правило, с посредничеством формы свободного основания.

Соединения согласно изобретению могут существовать, как в несольватированной, так и сольватированной формах. Когда растворитель или вода являются прочно связанными, комплекс будет иметь хорошо определенную стехиометрию, независимую от влажности. Когда, однако, растворитель или вода являются слабо связанными как в канальных сольватах и гигроскопичных соединениях, содержание воды/растворителя будет зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях, не стехиометрия будет нормой. Термин "сольват" используют в настоящем документе, чтобы описать молекулярный комплекс, который содержит соединение согласно изобретению и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола. Термин "гидрат" используют, когда растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты согласно изобретению включают гидраты и сольваты, при этом растворитель кристаллизации может быть изотопно замещенными, например, D₂O, d₆-ацетон, d₆-DMCO.

Кроме того, включенными в пределы объема изобретения являются комплексы, такие как хелаты, комплексы включают лекарственное средство-хозяин, где, в отличие от указанных выше сольватов, лекарственное средство и хозяин присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Кроме того, включенными являются комплексы лекарственного средства, которые содержат два или

более органических и/или неорганических компонентов, которые могут быть в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные в результате комплексы могут быть ионизованы, частично ионизованы или неионизованы. Для обзора таких комплексов, смотрите J. Pharm. Sci., 1975, 64 (8): 1269-1288, Haleblan (August 1975), раскрытие которого включено в данный документ в качестве ссылки в полном объеме.

Изобретение, кроме того, касается пролекарств соединений формул, предусмотренных в настоящем документе. Таким образом, определенные производные соединений согласно изобретению, которые могут иметь небольшую или не иметь фармакологической активности сами, могут, когда их вводят пациенту, превращаться в соединения согласно изобретению, например, путем гидролитического расщепления. Такие производные называются "пролекарствами". Дополнительная информация по применению пролекарств может быть найдена в "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) и "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. EB Roche, American Pharmaceutical Association), раскрытие которых включены в данный документ в качестве ссылки в полном объеме.

Пролекарства согласно изобретению могут, например, получать путем замещения соответствующих функциональностей, присутствующих в соединениях согласно изобретению, на определенные фрагменты, известные квалифицированному специалисту в данной области из уровня техники как "профрагменты" как описано, например, в "Design of Prodrugs" H Bundgaard (Elsevier, 1985), раскрытие которого является включенным в данный документ в качестве ссылки в полном объеме.

Некоторые ограничивающие примеры пролекарств согласно изобретению включают:

(i) когда соединение содержит функциональность карбоновой кислоты (-COOH), его сложного эфира, например, замещение водорода на (C₁-C₈)алкил;

(ii) когда соединение содержит спиртовую функциональность (-OH), его простой эфир, например, замещение водорода на (C₁-C₆)алканоилоксиметил; и на фосфорную простозэфирную группу; и

(iii) когда соединение содержит первичную или вторичную аминфункциональность (-NH₂ или -NHR, где R≠H), его амид, например, замещение одного или обоих водородов на приемлемо метаболически лабильную группу, такую как амид, карбамат, мочевины, фосфонат, сульфонат и тому подобное.

Дополнительные примеры замещения групп в соответствии с указанными выше примерами и примерами других типов пролекарств могут быть найдены в указанных выше ссылках.

В конце концов, определенные соединения согласно изобретению могут сами действовать в качестве пролекарства других соединений согласно изобретению.

Кроме того, включенными в пределы объема изобретения являются метаболиты соединений по формулам, описанными в настоящем документе, то есть, соединениями, которые образуются *in vivo* при введении лекарственного средства.

Соединения формул, предусмотренных в настоящем документе, могут иметь асимметричные атомы углерода. Углерод-углеродные связи соединений согласно изобретению могут быть изображены в настоящем документе, применяя сплошную линию (—), сплошной клин (▴) или пунктирный клин (⋯⋯⋯). Применение сплошной линии для изображения связей с асимметричными атомами углерода имеет целью показать, что все возможные стереоизомеры (например, специфические энантиомеры, рацемические смеси и прочее) при таком атоме углерода являются включенными. Применения или сплошного или пунктирного клина для изображения связей с асимметричными атомами углерода имеет целью показать, что включенным является только показанный стереоизомер. Существует возможность, что соединения согласно изобретению могут содержать более одного асимметричного атома углерода. В данных соединениях, применение сплошной линии для изображения связей с асимметричными атомами углерода имеет целью показать, что включенными являются все возможные стереоизомеры, которые имеются в виду. Например, если не установлено иное, имеется в виду, что соединения согласно изобретению могут существовать в виде энантиомеров и диастереомеров или в виде рацематов и их смеси. Применения сплошной линии для изображения связей с одним или более асимметричными атомами углерода в соединении согласно изобретению, и применение сплошного или пунктирного клина для изображения связей с другими асимметричными атомами углерода в соединении имеет целью показать, что присутствует смесь диастереомеров.

Соединения согласно изобретению, которые имеют хиральные центры, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как рацематы, энантиомеры или диастереомеры.

Стереоизомеры соединений формул в настоящем документе могут включать цис- и транс-изомеры, оптические изомеры, такие как (R) и (S) энантиомера, диастереомеры, геометрические изомеры, поворотные изомеры, атропоизомеры, конформационные изомеры и таутомеры соединений согласно изобретению, включая соединения, которые демонстрируют более чем один тип изомеров; и их смеси (такие как рацематы и диастереомерных пары).

Кроме того, включенными являются кислотные аддитивные или основные аддитивные соли, в которых противоион является оптически активным, например, d-лактат или l-лизин, или рацемические, например, dl-гартрат или dl-аргинин.

Если какой-либо рацемат кристаллизуется, возможными являются кристаллы двух различных типов. Первый тип является рацемическим соединением (настоящий рацемат), который указанный выше, где получают одну гомогенную форму кристалла, которая содержит оба энантиомера в эквимольных количествах. Второй тип является рацемической смесью или конгломератом, где две формы кристалла получают в эквимольных количествах, каждое из которых содержит один энантиомер.

Соединения согласно изобретению могут демонстрировать явление таутомерии и структурной изомерии. Например, соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая энольную и иминную форму, и кето и энаминную форму, и геометрические изомеры, и их смеси. Все такие таутомерные формы являются включенными в пределы объема соединений согласно изобретению. Таутомеры существуют в виде смеси таутомерных агрегатов в растворе. В твердой форме, обычно один таутомер преобладает. Даже если могут описывать только один таутомер, то настоящее изобретение включает все таутомеры соединений предусмотренных формул.

К тому же, некоторые из соединений согласно изобретению могут образовывать атропоизомеры (например, замещенные биарилы). Атропоизомеры являются конформационными стереоизомерами, которые встречаются, когда вращение вокруг одинарной связи в молекуле является ограниченным или существенно замедленным, в результате чего стерические взаимодействия с другими частями молекулы и заместителями на обоих концах одинарной связи являются несимметричными. Взаимное превращение атропоизомеров является достаточно медленным, чтобы позволить разделение и выделение по предварительно заданным условиям. Энергетический барьер термической рацемизации могут определять стерическим торможением свободного вращения одной или более связей, образуя хиральную ось.

Когда соединение согласно изобретению содержит алкенильную или алкениленовую группу, геометрические цис/транс (или Z/E) изомеры являются возможными. Цис/транс-изомеры могут быть разделенными, применяя традиционные способы, хорошо известные квалифицированному специалисту в данной области из уровня техники, например, хроматографию и фракционную кристаллизацию.

Общепринятые способы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез с приемлемого оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного), применяя, например, хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) или сверхкритическую хиральную хроматографию (SFC).

Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) могут подвергать взаимодействию с приемлемым оптически активным соединением, например, спиртом или, в случае, когда соединение содержит кислотный или основной фрагмент, с кислотой или основанием, таким как винная кислота или 1-фенилэтиламин. Полученная в результате диастереомерная смесь может быть разделена, применяя хроматографию и/или фракционную кристаллизацию, и один или оба диастереоизомера превращаются в соответствующий(е) чистый(е) энантиомер(ы), применяя способы, хорошо известные квалифицированному специалисту в данной области из уровня техники.

Хиральные соединения согласно изобретению (и их хиральные предшественники) могут получать в энантиомерно-обогащенной форме, применяя хроматографию, как правило, ВЭЖХ, на асимметричной смоле с подвижной фазой, которая состоит из углеводов, как правило, гептана или гексана, что содержит от 0 до 50% изопропанола, как правило, от 2 до 20%, и от 0 до 5% алкиламина, как правило, 0,1% диэтиламина. Концентрирования элюата дает обогащенную смесь.

Стереоизомерные конгломераты могут быть разделены, применяя традиционные способы, известные квалифицированному специалисту в данной области из уровня техники; смотрите, например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994), раскрытие которого является включенным в данный документ в качестве ссылки в полном объеме.

Энантиомерная чистота соединений, описанных в настоящем документе, может быть описана в терминах энантиомерного избытка (э.и.), который указывает на степень, до которой образец содержит один энантиомер в больших количествах, нежели другой. Рацемическая смесь имеет э.и. 0%, тогда если единственный полностью чистый энантиомер имеет э.и. 100%. Аналогично, диастереомерная чистота может быть описана в терминах диастереомерного избытка (д.и.).

Настоящее изобретение, кроме того, включает изотопно-меченые соединения, которые являются идентичными тем, что перечислены в одной из предусмотренных формул, но фактически такие, в которых один или более атомов замещены на атом, который имеет атомную массу или массовое число отличное от атомной массы или массового числа, которые обычно встречаются в природе.

Изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению, как правило, могут получать, используя общепринятые способы, известные квалифицированному специалисту в данной области из уровня техники, или применяя способы аналогичны тем, которые описаны в настоящем документе, применяя соответствующий изотопно-меченый реагент вместо немеченого реагента, который применяют в противном случае.

Примеры изотопов, что могут быть введены в соединения согласно изобретению включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но не ограничиваясь этим, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl . Конкретные изотопно-меченые соединения согласно изобретению, например, те, в которые введены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , являются

полезными в лекарственных средствах и/или исследованиях распределения субстрата в ткани. Меченый тритий, то есть, ^3H , и углерод-14, то есть, ^{14}C , изотопами является особенно предпочтительными благодаря легкости их получения и способности к обнаружению. К тому же, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть, ^2H , может дать конкретные терапевтические преимущества, которые в результате приводят к потенциально большей метаболической стабильности, например, к потенциальному росту *in vivo* периода полу-выведения или потенциального снижения необходимого дозирования и, поэтому, может быть предпочтительным при некоторых обстоятельствах. Изотопно-меченых соединения согласно изобретению, как правило, могут быть получены путем выполнения методик, раскрытых в схемах и/или в примерах и получениях ниже, путем замещения изотопно-меченым реагентом не-изотопно-меченого реагента.

Соединения согласно изобретению, предназначенные для фармацевтического применения могут вводиться в виде кристаллических или аморфных продуктов, или их смесей. Их могут получать, например, в виде твердых тампонов, порошков или пленок, применяя способы, такие как осаждение, кристаллизация, высушивание при замораживании, высушивание при распылении или высушивание испарением. Микроволновую печь или радиочастотное высушивание могут использовать для этой цели.

Терапевтические способы и применения

Изобретение, кроме того, предусматривает терапевтические способы и применения, которые включают введение соединений согласно изобретению, или их фармацевтически приемлемых солей, самостоятельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами или палиативными агентами.

В одном варианте осуществления, изобретение предусматривает способ лечения аномального клеточного роста у млекопитающего, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли. В частых вариантах осуществления, аномальный клеточный рост представляет собой рак.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает способ лечения рака у субъекта, который включает введение субъекту определенного количества соединения согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, в сочетании с определенным количеством дополнительного противоопухолевого терапевтического агента, количество которых вместе является эффективным в лечении указанного рака.

Соединения согласно изобретению включают соединения по любой из формул, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте осуществления, изобретение предусматривает способ ингибирования пролиферации раковых клеток у субъекта, который включает введение субъекту соединения согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли в количестве эффективном для ингибирования пролиферации клеток.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает способ ингибирования инвазивности раковых клеток у субъекта, который включает введение субъекту соединения согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли в количестве эффективном для ингибирования клеточной инвазивности.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает способ индуцирования апоптоза в раковых клетках у субъекта, который включает введение субъекту соединения согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли в количестве эффективном для индуцирования апоптоза.

Раскрытые в представленном документе соединения находят применения в подавлении активности киназы НРК1. НРК1, которую также называют митоген-активируемая протеинкиназа 1 или MAP4K1, является членом подсемейства киназ зародышевого центра киназ, связанных с Ste20, серин/треонинкиназами. Киназа НРК1 функционирует как MAP4K путем фосфорилирования и активации протеинов MAP3K, включая MEKK1, MLK3 и TAK1, что приводит к активации MAPK Jnk.

Полинуклеотиды и полипептиды НРК1 известны в данной области (Hu et al. (1996) Genes Dev. 10: 2251-2264, который включен в данный документ в виде ссылки). Полипептиды НРК1 содержат различные сохраненные структурные мотивы. Полипептиды НРК1 содержат аминоконечный Ste20-подобный домен киназы, который охватывает остатки аминокислот 17-293, что включает сайт связывания АТФ из остатков аминокислот 23-46. Домен киназы сопровождается четыре мотива, богатые про-линии (PR), которые служат сайтами связывания протеинов, которые содержат SH3, такие как CrkL, Grb2, HIP-55, Gads, Nek и Crk. Четыре мотива PR охватывают аминокислотные остатки 308-407, 394-402, 432-443 и 468-477 соответственно. НРК1 становится фосфорилированным и активируется в ответ на стимуляцию TCR или BCR. Индуцированное TCR и BCR фосфорилирование тирозина в положении 381, расположенном между PR1 и PR2, опосредует связывание с SLP-76 в Т-клетках или BLNK в В-клетках через домен SLP-76 или BLNK SH2 и необходимое для активации киназы. Домен гомологии цитрона, обнаруженный на С-конце НРК1, примерно включая остатки 495-800, может действовать в качестве регуляторного домена и может участвовать в макромолекулярных взаимодействиях.

Раскрыты в представленном документе соединения непосредственно связываются с НРК1 и ингибируют его киназную активность. В некоторых вариантах изобретения раскрытые соединения уменьшают, ингибируют или иным образом уменьшают опосредованное НРК1 фосфорилирование SLP76 и/или

Gads. Раскрытые в представленном документе соединения могут быть или не быть специфическим ингибитором НРК1. Специфический ингибитор НРК1 снижает биологическую активность НРК1 на величину, которая статистически превышает ингибирующее действие ингибитора на любой другой протеин (например, другие сериновые/треонинкиназы). В некоторых вариантах изобретения раскрытые соединения специфически ингибируют активность серин/треонинкиназы НРК1.

Раскрытые в представленном документе соединения могут использоваться в способе ингибирования НРК1. Такие способы включают контактирование НРК1 с эффективным количеством раскрытого в представленном документе соединения. Термин "контактирование" обозначает приближение соединения к достаточной близости к изолированному ферменту НРК1 или клетки, которая экспрессирует НРК1 (например, Т-клетки, В-клетки, дендритной клетки), так что соединение способно связываться и ингибировать активность НРК1. Данное соединение может контактировать с НРК1 *in vitro* или *in vivo* путем введения соединения субъекту.

Любой известный в данной области техники способ измерения киназной активности НРК1 может использоваться для определения, ингибируется ли НРК1, включая анализы *in vitro* киназы, иммуноблоты с антителами, специфичными для фосфорилированных мишеней НРК1, таких как SLP76 и Gads, или измерения дальнейшего биологического эффекта активности киназы НРК1, таких как набор 14-3-3 протеинов для фосфорилирования SLP76 и Gads, высвобождения комплекса SLP76-Gads-14-3-3 с микрокластерами, которые содержат LAT, или активизация Т или В-клеток.

Раскрыты в представленном документе соединения могут использоваться для лечения НРК1-зависимого расстройства (например, рака). Как используется в представленном описании, "НРК1-зависимое расстройство" является патологическим состоянием, при котором активность НРК1 необходима для развития или поддержания патологического состояния.

Раскрытые в представленном документе соединения также находят применения для усиления иммунного ответа у субъекта, которому в этом нуждается. Такие способы включают введение эффективного количества раскрытого в представленном документе соединения (то есть соединения формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарства, метаболит или производное). Термин "усиление иммунного ответа" относится к улучшению любого иммуногенного ответа на антиген. Неограничивающие примеры улучшений иммуногенного ответа на антиген включают усиленное созревание или миграцию дендритных клеток, усиленную активацию Т-клеток (например, CD4-Т-клеток, CD8-Т-клеток), усиление Т-клеток (например, CD4-Т-клеток, CD8 Т-клеток). Пролиферация Т-клеток, усиленная пролиферация В-клеток, увеличенная выживаемость Т-клеток и/или В-клеток, усиленная презентация антигена антигенпрезентативными клетками (например, дендритными клетками), повышенный клиренс антигена, увеличение продуцирования цитокинов Т-клетками (например, интерлейкина-2), повышенная устойчивость к индуцированной простагландином E2 иммунной супрессии и усиленная прайминг и/или цитолитическая активность CD8-Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления CD8-Т-клетки у субъекта имеют усиленный прайминг, активацию, пролиферацию и/или цитолитическую активность относительно введения соединения формулы I, II, III или фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита или их производного. В некоторых вариантах осуществления прайминг CD8-Т-клеток характеризуется повышенной экспрессией CD44 и/или усиленной цитолитической активностью в CD8-Т-клетках. В некоторых вариантах осуществления активизация CD8 Т клетки характеризуется повышенной частотой γ -IFN⁺ CD8 Т Т клеток. В некоторых вариантах осуществления CD8 Т клетка является антиген-специфической Т-клеткой.

В некоторых вариантах осуществления антигенпрезентативные клетки у субъекта имеют усиление созревания и активацию по отношению к введению соединения формулы I, II, III или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита или производного. В некоторых вариантах осуществления антигенпрезентативными клетками являются дендритные клетки. В некоторых вариантах созревания антигенпрезентативных клеток характеризуется повышенной частотой CD83⁺ дендритных клеток. В некоторых вариантах осуществления активизация антигенпрезентативных клеток характеризуется повышенной экспрессией CD80 и CD86 на дендритных клетках.

В некоторых вариантах осуществления сывороточные уровни цитокинов IL-10 и/или хемокинов IL-8, человеческого гомолога мышиноного KC, у субъекта снижаются относительно введения соединения формулы I, II, III или фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита или их производной.

Привлечение TCR приводит к активации НРК1, которая функционирует как негативный регулятор TCR-индуцированного пути ответа AP-1. Считается, что НРК1 негативно регулирует активацию Т-клеток, уменьшая устойчивость сигнальных микрокластеров, фосфорилируя SLP76 на Ser376 (Di Bartolo et al. (2007) JEM 204: 681-691) и Gads на Thr254, что приводит к привлечению 14-3-3 протеинов, которые связываются с фосфорилированными SLP76 и Gads, высвобождая комплекс SLP76-Gads-14-3-3 с LAT-содержащими микрокластерами, что приводит к дисфункции Т-клеток, включая анергии и истощения (Lasserre et al. (2011)) J Cell Biol 195 (5): 839-853). Термин "дисфункция" в контексте иммунной дисфункции относится к состоянию пониженной иммунной реакции на антигенную стимуляцию. Данный термин включает общие элементы истощения и/или анергии, при которых может происходить распознавание антигена, но дальнейший иммунный ответ неэффективный для контроля инфекции или роста опухоли.

Термин "дисфункциональный", как он используется в представленном документе, также включает такой, который трудно реагирует на лечения или такой, который не реагирует на распознавание антигена, в частности, нарушенную способность переводить распознавания антигена на эффективные функции Т-клеток, такие как пролиферация, продукция цитокинов (например, IL-2, гамма IFN) и/или уничтожение клеток-мишеней.

Термин "анергия" относится к состоянию нечувствительности к антигенной стимуляции вследствие неполных или недостаточных сигналов, что передаются через Т-клеточный рецептор (например, увеличение внутриклеточного Ca при отсутствии gas-активации). Анергия Т-клеток может также возникать при стимуляции антигеном при отсутствии соstimуляции, в результате чего клетка становится рефрактерной к последующей активации антигеном даже в контексте соstimуляции. Состояние отсутствия ответа что может быть заменено наличием интерлейкина-2. Анергичные Т-клетки не подвержены клональному размножению и/или приобретению эффекторных функций.

Термин "истощение" относится к истощению Т-клеток, как состояния дисфункции Т-клеток, что возникает в результате длительной сигнализации TCR, которая возникает при многих хронических инфекциях и раке. Он отличается от анергии тем, что возникает не из-за неполной или недостаточной сигнализацию, а из-за стойкой сигнализации. Он определяется плохой эффекторной функцией, устойчивой экспрессией ингибиторных рецепторов и состоянием транскрипции, отличным от состояния функциональных эффекторных или Т-клеток памяти. Истощение предотвращает оптимальный контроль над инфекцией и опухолями. Истощение может быть результатом как внешних негативных регуляторных путей (например, иммунорегуляторных цитокинов), так и внутренних клеточных негативных регуляторных (совместно стимулирующих) путей (PD-1, B7-H3, B7-H4 и прочее).

"Усиление функции Т-клеток" обозначает индуцировать, вызывать или стимулировать Т-клетки иметь устойчивую или усиленную биологическую функцию, или обновить или реактивировать истощенные или неактивные Т-клеток. Примеры усиления функции Т-клеток включают: повышенную секрецию цитокинов (например, гамма-интерферон, IL-2, IL-12 и TNFa), усиленную пролиферацию, повышенную реакцию антигена (например, вирусный, патогенный или опухолевый клиренс) относительно таких уровней перед вмешательством и повышенное вырабатывание эффекторных гранул CD8 Т клетками, такими как гранзимы В.

Соответственно, раскрытые в представленном документе соединения формул I, II, III или их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, метаболиты или их производные полезны для лечения дисфункциональных расстройств Т-клеток. "Дисфункциональное расстройство Т-клеток" представляет собой расстройство или состояние Т-клеток, которое характеризуется пониженной реакцией на антигенную стимуляцию. В конкретном варианте осуществления дисфункциональное расстройство Т-клеток представляет собой расстройство, которое специфически ассоциируется с повышенной киназной активностью HPK1. В другом варианте осуществления дисфункциональным расстройством Т-клеток является такое, при котором Т-клетки являются анергичными или имеют пониженную способность выделять цитокины, пролиферировать или выполнять цитолитического активность. В конкретном аспекте пониженная чувствительность приводит к неэффективному контролю патогена или опухоли, что экспрессирует иммуноген. Примеры дисфункциональных расстройств Т-клеток, которые характеризуются дисфункцией Т-клеток, включают нерешенную острую инфекцию, хроническую инфекцию и опухолевый иммунитет.

Таким образом, раскрытые в представленном документе соединения могут использоваться для лечения состояний, где желанной является повышенная иммуногенность, например, повышение иммуногенности опухоли для лечения рака. "Иммуногенность" обозначает способность определенного вещества вызвать иммунный ответ. Опухоли являются иммуногенными, и опухоли, которые усиливают иммуногенность, способствуют очищению от опухолевых клеток за счет иммунного ответа.

"Опухолевый иммунитет" относится к процессу, при котором опухоли избегают иммунного распознавания и очистки. Таким образом, в качестве терапевтической концепции, опухолевый иммунитет является "леченым", когда такое отклонение ослабляется, а опухоли распознаются и атакуются иммунной системой. Примеры распознавания опухоли включают связывание опухоли, усадку опухоли и клиренс опухоли.

В одном аспекте, предложенный в настоящем документе способ лечения рака у субъекта, который нуждается в этом, включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы I, II, III или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита или его производного. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет меланому. Меланома может быть на ранней стадии или на поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет рак прямой кишки. Колоректальный рак может быть на ранней или поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет немелкоклеточный рак легких. Немелкоклеточный рак легких может быть на ранней или поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет рак поджелудочной железы. Рак поджелудочной железы может быть на ранней стадии или поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет гематологическую злокачественную опухоль. Гематологическая злокачественная опухоль может быть на ранней или поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет рак яичников. Рак яичников может быть на ранней или поздней стадии. В некоторых вариантах осуществле-

ния субъект имеет рак молочной железы. Рак молочной железы может быть на ранней или поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет почечно-клеточный рак. Почечно-клеточный рак может быть на ранней или поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления рак повышает уровень Т-клеточной инфильтрации.

В некоторых вариантах лечения приводит к устойчивому ответу у субъекта после прекращения лечения. "Стойкий ответ" относится к устойчивому влиянию на уменьшение роста опухоли после завершения лечения. Например, размер опухоли может оставаться одинаковым или меньше по сравнению с размером в начале фазы введения.

Раскрыты в настоящем документе способы лечения могут привести к частичному или полному ответу. Как используется в представленном документе, "полный ответ" или "CR" относится к исчезновению всех целевых поражений; "частичный ответ" или "PR" обозначает по меньшей мере на 30% уменьшение суммы длинных диаметров (SLD) целевых поражений, принимая в качестве ссылки выходного SLD; и "стабильное заболевание" или "SD" касается не достаточного уменьшения целевых поражений, чтобы получить право на PR, не достаточного увеличения, чтобы получить право на PD, принимая в качестве ссылки наименьший уровень SLD с начала лечения. Как используется в представленном описании, "общая скорость ответа" (ORR) относится к сумме скорости полного ответа (CR) и частичного ответа (PR).

Раскрытые в настоящем документе способы лечения могут привести к увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости субъекта, которому вводят антагонист НРК1. Термин "выживаемость без прогрессирования заболевания" (PFS), который используется в представленном документе, относится к продолжительности времени при и после лечения, в течение которого лечение заболевания (например, рака) не ухудшается. Выживаемость без прогрессирования может включать количество времени, когда пациенты чувствовали полный или частичный ответ, а также количество времени, когда пациенты переживали стабильное заболевание.

Как используется в настоящем документе, "общая выживаемость", касается процента субъектов в группе, которые, вероятно, будут живыми через определенное время.

В частых вариантах осуществления способов, предусмотренных в настоящем документе, аномальный клеточный рост представляет собой рак, который характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией НРК1-киназы. В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в настоящем документе, субъект идентифицируется как таковой, который имеет рак, который характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией НРК1-киназы.

В частых вариантах осуществления способов, предусмотренных в настоящем документе, аномальный клеточный рост представляет собой рак, где рак является выбранным из группы, которая состоит из рака молочной железы, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легких (включая NSCLC, SCLC, плоскоклеточную карциному или аденокарциному), рака пищевода, рака головы и шеи, рака прямой кишки, рака почки (включая RCC), рака печени (включая HCC), рака поджелудочной железы, рака желудка (то есть желудочный) и рака щитовидной железы. В следующих вариантах осуществления способов, предусмотренных в настоящем документе, рак является выбранным из группы, которая состоит из рака молочной железы, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легких, рака пищевода, рака печени, рака поджелудочной железы и рака желудка. В некоторых таких вариантах осуществления, рак характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией НРК1-киназы.

В некоторых вариантах осуществления, рак является выбранным из группы, которая состоит из рака молочной железы и рака яичников. В некоторых таких вариантах осуществления, рак представляет собой рак молочной железы или рак яичников, который характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией НРК1-киназы. В некоторых таких вариантах осуществления, рак представляет собой (a) рак молочной железы или рак яичников; (b) который характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией НРК1-киназы.

В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак яичников. В некоторых таких вариантах осуществления, рак яичников характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией НРК1-киназы.

В других вариантах осуществления, рак представляет собой рак молочной железы, включая, к примеру, ER-позитивный/HR-положительный/позитивный рак молочной железы, HER2-негативный рак молочной железы; ER-позитивный/HR-положительный рак молочной железы, HER2-положительный рак молочной железы; тройной негативный рак молочной железы (TNBC) или воспалительный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления, рак молочной железы представляет собой эндокринный резистентный рак молочной железы, резистентный к трастузумабу рак молочной железы, или рак молочной железы, который демонстрирует первичную или приобретенную резистентность к ингибированию CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления, рак молочной железы представляет собой прогрессирующий или метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления каждого из указанных выше, рак молочной железы характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией НРК1-киназы.

В некоторых вариантах осуществления, соединение согласно изобретению вводится в качестве первой линии терапии. В других вариантах осуществления, соединение согласно изобретению вводится в качестве второй (или более поздней) линии терапии. В некоторых вариантах осуществления, соединение согласно изобретению вводится в качестве второй (или более поздней) линии терапии после лечения эндокринным терапевтическим агентом и/или ингибитором CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления, соединение согласно изобретению вводится в качестве второй (или более поздней) линии терапии после лечения эндокринным терапевтическим агентом. В некоторых вариантах осуществления, соединение согласно изобретению вводится в качестве второй (или более поздней) линии терапии после лечения ингибитором CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления, соединение согласно изобретению вводится в качестве второй (или более поздней) линии терапии после лечения одним или несколькими химиотерапевтическими схемами, например, включая таксаны или платиновые агенты. В некоторых вариантах осуществления, соединение согласно изобретению вводится в качестве второй (или более поздней) линии терапии после лечения HER2 нацеленными агентами, например, трастузумабом.

Термины "аномальный клеточный рост" и "гиперпролиферативное расстройство" используют взаимозаменяемо в данной заявке.

"Аномальный клеточный рост", как используется в настоящем документе, если не указано иное, касается клеточного роста, который является независимым от нормальных регуляторных механизмов (например, потеря контактного торможения). Аномальный клеточный рост может быть доброкачественным (не раковым) или злокачественным (раковым).

Аномальный клеточный рост включает аномальный рост: (1) опухолевых клеток (опухолей), которые демонстрируют повышенную экспрессию НРК1-киназы; (2) опухолей, которые пролиферируют путем активации аберрантной НРК1-киназы; (3) опухолей, которые характеризуются амплификацией или сверхэкспрессией НРК1-киназы; и (4) опухолей, которые являются резистентными к эндокринной терапии, антагонистов HER2 или ингибирование CDK4/6.

Термин "дополнительный противораковый терапевтические агент" как используется в настоящем документе обозначает любой один или больше терапевтический агент, другой, чем соединение согласно изобретению, который является или может быть использован в лечении рака, такой как агенты, полученные из следующих классов: ингибиторы митоза, алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы I и II, растительные алкалоиды, гормональные агенты и антагонисты, ингибиторы фактора роста, излучение, ингибиторы протеиновых тирозинкиназ и/или серин/треонинкиназ, ингибиторы клеточного цикла, модификаторы биологического ответа, ингибиторы ферментов, антисенсовы олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов, цитотоксические и иммунно-онкологические агенты.

Как используется в настоящем документе "рак" относится к любому злокачественному и/или инвазивному росту или опухоли, вызванной аномальным клеточным ростом. Рак касается солидных опухолей, названных по типу клеток, что их образуют, рака крови, костного мозга или лимфатической системы. Примеры солидных опухолей включают саркомы и карциномы. Примеры рака крови включают лейкозы, лимфомы и миеломы. Рак включает первичный рак, который возникает в определенном месте организма, метастатический рак, который распространяется от места, в котором начался в другие части тела, повторное проявление от исходного первичного рака после ремиссии, и второго первичного рака, который является новым первичным раком у человека с историей предыдущего рака отличного типа от последнего типа.

В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в настоящем документе, рак является выбранным из группы, которая состоит из рака молочной железы, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легких, рака пищевода, рака печени, рака поджелудочной железы и рака желудка. В некоторых таких вариантах осуществления, рак характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией НРК1-киназы.

Формы и схемы дозирования

Введение соединений согласно изобретению могут осуществлять любым способом, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Данные способы включают пероральные пути, интрадуоденального пути, парентеральное инъекционное (включая внутривенное, подкожное, внутримышечное, внутрисосудистое или инфузионное), местное и ректальное введение.

Схемы дозирования могут быть скорректированы для обеспечения оптимального желаемого ответа. Например, могут вводить разовой болюсной дозой, могут вводить несколькими разделенными дозами в течение определенного периода времени или доза может пропорционально уменьшать или увеличивать как показано требованиями терапевтической ситуации. Это является особенно предпочтительным для формулирования парентеральных композиций в единичной дозированной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная дозированная форма, как используется в настоящем документе, касается физических дискретных единиц, которые приемлемы как стандартные дозирование для млекопитающих субъектов, когда млекопитающее подвергается лечению; каждая единица, содержащая предварительно определенное количество активного соединения, рассчитанное, чтобы получить желаемый терапевтический эффект в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация для

единичных дозированных форм согласно изобретению является продиктованной путем и непосредственно в зависимости от (а) уникальных характеристик химиотерапевтического агента и конкретного терапевтического или профилактического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, которые характерны для данной области составления такого активного соединения в лечении чувствительности у индивидуумов.

Таким образом, квалифицированный специалист мог бы оценить, основываясь на раскрытии, представленном в настоящем документе, что доза и схема дозирования регулируется в соответствии со способами, хорошо известных в терапевтической области. То есть, максимальная допустимая доза может быть легко установлена, и, кроме того, может быть определено эффективное количество, что предусматривает заметный терапевтический эффект у пациента, и которая может временно требоваться для ввода каждого агента, чтобы обеспечить заметный терапевтический эффект у пациента. Соответственно, в то время как определенная доза и схемы введения является проиллюстрированными в настоящем документе, данные примеры ни в какой мере не ограничивают дозу и схему введения, которые могут быть предусмотрены для пациента на практике по настоящему изобретению.

Следует отметить, что объемы дозирования могут варьировать в зависимости от типа и тяжести состояния, который следует облегчить, и могут включать единичные или многократные дозы. Необходимо, кроме того, понимать, что для любого конкретного субъекта, конкретные схемы дозирования должны быть скорректированы в течение периода времени в соответствии с индивидуальной необходимостью и профессиональной оценкой субъекта, которому вводят или контролируют введение композиции, и, что диапазоны доз изложенные в настоящем документе являются только иллюстративными и не являются предназначенными, чтобы ограничить объем или применения на практике заявленной композиции. Например, дозы могут быть скорректированными на основании фармакокинетических или фармакодинамических параметров, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсические эффекты и/или лабораторные значения. Таким образом, настоящее изобретение охватывает повышение дозы у одного и того же пациента, которое определяется квалифицированным специалистом. Определение соответствующих дозировок и схем введения химиотерапевтического агента является хорошо известным в данной области из уровня техники и должно быть понятным, чтобы быть охваченным квалифицированным специалистом, поскольку обеспечивается выкладками, раскрытыми в настоящем документе.

Количество соединения согласно изобретению, которое вводят, будет зависеть от субъекта, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, природы соединения и решения относительно назначения врач. Однако, эффективное дозирования находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в день, предпочтительно, от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/день, одной или разделенными дозами. Для человека с массой тела 70 кг, это составит количество от примерно 0,05 до примерно 7 г/день, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 2,5 г/день. В некоторых случаях, уровни дозирования ниже нижнего предела указанного диапазона могут быть более чем достаточными, тогда как в других случаях еще большие дозы могут быть применены без возникновения какого-либо вредного побочного действия, при условии, что такие большие дозы сначала делят на несколько небольших доз для введения в течение дня.

Композиции и пути введения

Как используется в настоящем документе, "фармацевтически приемлемый носитель" относится к носителю или разбавителю, который не вызывает значительного раздражения организма и не уменьшает биологическую активность и свойства активного соединения, которое вводят.

Фармацевтически приемлемый носитель может включать любой общепринятый фармацевтический носитель или эксципиент. Выбор носителя и/или эксципиента будет в большой степени зависеть от факторов, таких как конкретный способ введения, влияние носителя или эксципиента на растворимость и стабильность и природа лекарственной дозированной формы.

Приемлемые фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители (такие как гидраты и сольваты). Фармацевтические композиции могут, если необходимо, содержать дополнительные ингредиенты, такие как ароматизаторы, связующие вещества, эксципиенты и тому подобное. Таким образом, для перорального введения, таблетки, которые содержат различные эксципиенты, такие как лимонная кислота, могут применять вместе с различными рыхлителями, такими как крахмал, альгиновая кислота и определенные сложные силикаты и со связующими агентами, такими как сахароза, желатин и арабийская камедь. Примеры, без ограничения, эксципиентов включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли. Дополнительно, смазывающие агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, что являются полезными для таблетирования. Твердые композиции подобного типа, кроме того, могут применять в мягких и твердых наполненных желатиновых капсулах. Неограничивающие примеры материалов, вследствие этого, включают лактозу или молочный сахар и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Когда желательными являются водные суспензии или эликсиры для перорального введения, то активное соединение в них могут комбинировать с различными подсластителями или ароматизирующими агентами, подкрашивающими веществами или красителями и, если нужно, эмульгирующими агентами или суспендирующими агентами, вместе с раз-

бавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их комбинации.

Фармацевтическая композиция может, например, находиться в форме приемлемой для перорального введения, такой как таблетка, капсула, драже, порошок, композиции с замедленным высвобождением, раствор или суспензия, для парентеральной инъекции, такой как стерильный раствор, суспензия или эмульсия, для местного введения, такой как мазь или крем, или для ректального введения, такой как суппозиторий.

Иллюстративные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активных соединений в стерильных водных растворах, например, водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. Такие лекарственные формы могут быть соответственно буферными, если нужно.

Фармацевтическая композиция может быть в единичных дозированных формах приемлемых для однократного введения точных дозировок.

Фармацевтические композиции приемлемые для доставки соединений согласно изобретению и способы их производства будут очевидными квалифицированному специалисту в данной области из уровня техники. Такие композиции и способы их производства могут быть найдены, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), раскрытие которого является включенным в данный документ в качестве ссылки в полном объеме.

Соединения согласно изобретению могут вводить внутрь перорально. Пероральное введение может включать глотание, таким образом, что соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, или могут применять или буккального, или сублингвального введения, по которому соединение попадает в ток крови непосредственно изо рта.

Композиции приемлемые для перорального введения включают твердые композиции, такие как таблетки, капсулы, которые содержат частицы, жидкости или порошки, пастилки (включая наполненные жидкостью), жевательные, мульти- и нано-частицы, гели, твердый раствор, липосому, пленки (включая мукоадгезивные), вагинальные суппозитории, спреи и жидкие композиции.

Жидкие композиции включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие композиции могут применять в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах и, как правило, включают носитель, например, воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или приемлемое масло, и один или больше эмульгирующих агентов и/или суспендирующих агентов. Жидкие композиции, кроме того, могут получаться путем растворения твердого вещества, например, с саше.

Соединения согласно изобретению, кроме того, могут применять в быстрорастворимых, быстро-распадающихся дозированных формах, таких как те, который описаны в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 Liang и Chen (2001), раскрытие которого является включенным в данный документ в качестве ссылки в полном объеме.

Для таблетированных лекарственных дозированных форм, в зависимости от дозы, действующее вещество может составлять от 1 до 80 мас.% дозированной формы, более предпочтительно от 5 до 60 мас.% дозированной формы. В дополнение к действующему веществу, таблетки, как правило, содержат разрыхлитель. Примеры разрыхлителей включают натрия крахмала гликолят, натрия карбоксиметилцеллюлозу, кальция карбоксиметилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, замещенную нижним алкилом гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, предварительно желатинизованный крахмал и натрия альгинат. Как правило, разрыхлитель будет составлять от 1 до 25 мас.%, преимущественно от 5 до 20 мас.% дозированной формы.

Связующие вещества обычно используются для придания когезионных свойств таблетированной композиции. Подходящие связующие вещества включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, натуральные и синтетические камеди, поливинилпирролидон, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки также могут содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный при распылении моногидрат, безводный и прочее), маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и дигидрат двухосновного фосфата кальция.

Таблетки могут также необязательно включать поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, и вещества, способствующие скольжению, такие как диоксид кремния и тальк. Когда они присутствуют, поверхностно-активные вещества обычно находятся в количестве от 0,2 до 5 мас.% таблетки, а вещества, способствующие скольжению, обычно от 0,2 до 1 мас.% таблетки.

Таблетки также обычно содержат смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие вещества обычно присутствуют в количестве от 0,25 до 10 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 3 мас.% таблетки.

Другие общепринятые ингредиенты включают антиоксиданты, красители, ароматизирующие агенты, консерванты и агенты, которые маскируют вкус.

Примерные таблетки содержат до примерно 80 мас.% действующего вещества, от примерно 10 мас.% до примерно 90 мас.% связующего вещества, от примерно 0 мас.% до примерно 85 мас.% разбавителя, от примерно 2 мас.% до примерно 10 мас.% разрыхлителя и примерно от 0,25 мас.% до примерно 10 мас.% смазывающего вещества.

Смеси для таблеток можно прессовать напрямую или с помощью роликового пресса для образования таблеток. Смеси для таблеток или чти смесей также могут быть влажно-, сухо- или расплавлено-гранулированными, расплавлено застывшими или экструдированными перед таблетированием. Конечная композиция может включать один или более слоев и могут быть покрытыми или непокрытыми; или инкапсулированными.

Состав таблеток подробно обсуждается в "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), раскрытие которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Твердые композиции для перорального введения могут быть приготовлены с немедленным и/или модифицированным высвобождением. Композиции с модифицированным высвобождением включают отсроченное, устойчивое, импульсное, контролируемое, целевое и программированное высвобождение.

Приемлемые композиции с модифицированным высвобождением описаны в патенте США № 6,106864. Подробности о других подходящих технологий высвобождения, таких как высокоэнергетические дисперсии и осмотические частицы и покрытые частицы, можно найти в Verma et al., *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001). Использование жевательной резинки для достижения контролируемого высвобождения описано в WO 00/35298. Раскрытие этих ссылок полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Парентеральное введение

Соединения согласно изобретению также можно вводить непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Приемлемые способы парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутривнутрибрюшинное, интратекальное, внутрижелудочное, внутриуретральное, внутригрудное, внутричерепное, внутримышечное и подкожное. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольчатые (включая микроиглы) шприцы, безыгольчатые шприцы и инфузионные приспособления.

Композиции для парентерального введения обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать эксципиенты/вспомогательные вещества, такие как соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно с pH от 3 до 9), но для некоторых применений они могут быть более подходящими в виде стерильных неводных растворов или в высушенной форме для использования в сочетании с подходящим носителем, таким как стерильная, апиrogenная вода.

Приготовление парентеральных композиций в стерильных условиях, например, путем лиофилизации, можно легко осуществить с использованием стандартных фармацевтических способов, хорошо известных специалистам в данной области из уровня техники.

Растворимость соединений согласно изобретению, используемых при приготовлении парентеральных растворов, может быть увеличена за счет использования подходящих способов составления, таких как включение агентов, повышающих растворимости.

Композиции для парентерального введения могут быть составлены с немедленным и/или модифицированным высвобождением. Композиции с модифицированным высвобождением включают отсроченное, устойчивое, импульсное, контролируемое, целевой и программированное высвобождение. Таким образом, соединения согласно изобретению могут быть составлены в виде твердого, полутвердого вещества или тиксотропная жидкость для введения в виде имплантированного депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких композиций включают покрытые лекарственным средством стенты и PGLA микросферы.

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить местно на кожу или слизистую оболочку, то есть дермально или трансдермально. Типичные композиции для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пены, пленки, кожные пластыри, капсулы-имплантаты, имплантаты, спонжи, волокна, повязки и микроэмульсии. Также можно использовать липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Могут быть включены усилители проникновения; смотрите, например, *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999). Другие способы местного введения включают доставку при помощи электропорации, ионофореза, фонофореза, сонофореза и микроигольной или безыгольной инъекции (например, Powderject™, Bioject™ и т.д.). Раскрытие этих ссылок полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Композиции для местного применения могут быть составлены с немедленным и/или модифицированным высвобождением. Композиции с модифицированным высвобождением включают отсроченное, устойчивое, импульсное, контролируемое, целевой и программированное высвобождение.

Соединения по настоящему изобретению также потенциально можно вводить интраназально или путем ингаляции, обычно в форме сухого порошка (либо отдельно, в виде смеси, например, в сухой смеси с лактозой, либо в виде частицы смешанного компонента, например, смешанный с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухого порошка или в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением, насоса, спрея, распылителя (предпочтительно распылителя, использующего электрогидродинамику для получения мелкодисперсного тумана) или небулайзера, с использованием или без использования подходящий пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-

гептафторпропан. Для интраназального применения порошок может включать биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

Контейнер под давлением, насос, спрей, аэрозольный распылитель или небулайзер может содержать раствор или суспензию соединения(й) согласно изобретению, что содержит, например, этанол, водный этанол или подходящий альтернативный агент для диспергирования, солюбилизации или продления высвобождения активного вещества, пропеллент(ы) в качестве растворителя и необязательное поверхностно-активное вещество, такое как триолеат сорбитана, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Перед использованием в композиции сухого порошка или суспензии продукт лекарственного препарата микронизируют до размера, подходящего для доставки путем ингаляции (обычно менее 5 мкм). Это может быть достигнуто с помощью любого подходящего способа измельчения, такого как спирально-струйная мельница, струйная мельница в псевдооживленном слое, обработка сверхкритической жидкости с образованием наночастиц, гомогенизация под высоким давлением или распылительная сушка.

Капсулы (сделанные, например, из желатина или ГПМЦ), блистеры и картриджи для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены таким образом, чтобы содержать порошковую смесь соединения согласно изобретению, подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал, и модификатор активности, такой как L-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в форме моногидрата, предпочтительно последняя. Другие подходящие эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Приемлемая композиция в виде раствора для использования в аэрозольном распылителе с использованием электрогидродинамики для получения мелкодисперсного тумана может содержать от 1 до 20 мг соединения согласно изобретению на одно срабатывание, а объем срабатывания может варьироваться от 1 до 100 мкл. Типичная композиция включает соединение согласно изобретению, пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые можно использовать вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

Подходящие ароматизаторы, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или сахарин натрия, могут быть добавлены к данным композициям согласно изобретению, предназначенным для ингаляционного/интраназального введения.

Композиции для ингаляционного/интраназального введения могут быть сформулированными таким образом, что обеспечивают немедленное и/или модифицированное высвобождение, применяя, например, поли (сополимер DL-молочной и гликолевой кислот (PGLA)). Модифицированное высвобождение композиций включает отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, целенаправленное и программируемое высвобождение.

Композиции для ингаляционного/интраназального введения могут быть составлены с немедленным и/или модифицированным высвобождением с использованием, например, поли(DL-сополимер молочной гликолевой кислот (PGLA)). Композиции с модифицированным высвобождением включают отсроченное, устойчивое, импульсное, контролируемое, целенаправленное и запрограммированное высвобождение.

В случае ингаляторов для сухого порошка и аэрозоль стандартная дозировка определяется с помощью клапана, который подает отмеренное количество. Единицы в соответствии с изобретением обычно приспособлены для введения отмеренной дозы или "впрыскивания", содержащей желаемое количество соединения согласно изобретению. Общая суточная доза может вводиться в виде разовой дозы или, обычно чаще, в виде разделенных доз в течение дня.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить ректально или вагинально, например, в форме суппозитория, пессария или клизмы. Какао-масло представляет собой традиционную основу для суппозитория, но при необходимости могут использоваться различные альтернативы.

Композиции для ректального/вагинального введения могут быть составлены с немедленным и/или модифицированным высвобождением. Композиции с модифицированным высвобождением включают отсроченное, устойчивое, импульсное, контролируемое, целенаправленное и запрограммированное высвобождение.

Соединения согласно изобретению также можно вводить непосредственно в глаз или ухо, обычно в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, рН-отрегулированном, стерильном физиологическом растворе. Другие композиции, подходящие для глазного и ушного введения, включают мази, биоразлагаемые (например, рассасывающиеся гелевые спонжи, коллаген) и небiorазлагаемые (например, силиконовые) имплантаты, пластины, линзы и системы из частиц или пузырьков, такие как нисомы или липосомы. Полимер, такой как перекрестно-связанная полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например, желатиновая камедь, могут быть включены вместе с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Такие композиции также можно доставлять с помощью ионтофореза.

Композиции для глазного/ушного введения могут быть составлены с немедленным и/или модифицированным высвобождением. Композиции с модифицированным высвобождением включают отсроченное, устойчивое, импульсное, контролируемое, целенаправленное и запрограммированное высвобождение.

Другие технологии

Соединения согласно изобретению могут комбинироваться с растворимыми макромолекулярными соединениями, такими как циклодекстрин и его подходящие производные или полиэтиленгликольсодержащие полимеры, с целью улучшения их растворимости, скорости растворения, маскирование вкуса, биодоступность и/или стабильность для использования в любом из вышеупомянутых способов введения.

Комплексы лекарственный препарат-циклодекстрин, например, обычно можно использовать для большинства лекарственных форм и способов введения. Как комплексы включения, так и комплексы не включения могут потенциально использоваться. В качестве альтернативы непосредственному комплексообразованию с действующим веществом, циклодекстрин можно использовать в качестве вспомогательной добавки, то есть в качестве носителя, разбавителя или солюбилизатора. Чаще всего для этих целей используются альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, примеры которых можно найти в публикациях РСТ WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148, описания которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Дозировка

Количество вводимого активного соединения будет зависеть от субъекта, которого лечат, серьезности расстройства или состояния, скорости введения, природы соединения и усмотрения лечащего врача. Однако эффективная доза обычно находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг на кг веса тела в день, предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 35 мг/кг/день, в виде однократной или разделенной дозы. Для человека с весом 70 кг это будет составлять от приблизительно 0,07 до приблизительно 7000 мг/день, предпочтительно от приблизительно 0,7 до приблизительно 2500 мг/день. В некоторых случаях уровни дозировок ниже нижнего предела вышеупомянутого диапазона могут быть более чем достаточными, в то время как в других случаях могут использоваться еще большие дозы, не вызывая каких-либо вредных побочных эффектов, при этом такие большие дозы обычно делятся на несколько меньших доз для введения в течение всего дня.

Набор из частей

Поскольку может быть желательно вводить комбинацию активных соединений, например, с целью лечения конкретного заболевания или состояния, что входит в объем настоящего изобретения, две или более фармацевтических композиций, по крайней мере одна из которых содержит соединение в соответствии с изобретением можно удобно комбинировать в форме набора, подходящего для совместного введения композиции. Таким образом, набор по настоящему изобретению включает две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по настоящему изобретению, и средства для раздельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является известная блистерная упаковка, используемая для упаковки таблеток, капсул и прочего.

Набор по настоящему изобретению особенно подходит для введения различных лекарственных форм, например, пероральных и парентеральных, для введения отдельных композиций с разными интервалами дозирования или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. Чтобы облегчить соблюдение правил, набор обычно включает инструкции по применению и может быть снабжен так называемым вкладышем-памяткой.

Комбинированная терапия

Используемый в настоящем документе термин "комбинированная терапия" относится к введению соединения согласно настоящему изобретению вместе с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтическим или лекарственным средством (например, противораковым средством) либо последовательно, либо одновременно.

Как отмечалось выше, соединения согласно настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или несколькими дополнительными противораковыми агентами. Эффективность соединений согласно настоящему изобретению при определенных опухолях может быть повышена за счет комбинации с другими одобренными или экспериментальными терапиями/способами лечения рака, например, облучением, хирургией, химиотерапевтическими средствами, таргетной терапией, средствами, которые ингибируют другие сигнальные пути, которые не регулируются в опухолях, и другие агенты, усиливающие иммунитет, такие как антагонисты PD1 и прочее.

Когда используется комбинированная терапия, один или несколько дополнительных противораковых агентов можно вводить последовательно или одновременно с соединением согласно настоящему изобретению. В одном варианте осуществления дополнительный противораковый агент вводят млекопитающему (например, человеку) перед введением соединения по изобретению. В другом варианте осуществления дополнительный противораковый агент вводят млекопитающему после введения соединения по изобретению. В другом варианте дополнительный противораковый агент вводят млекопитающему (например, человеку) одновременно с введением соединения по настоящему изобретению.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения аномального роста клеток у млекопитающего, включая человека, которая содержит некоторое количество соединения согласно изобретению, как определено выше (включая гидраты, сольваты и полиморфы указанного соединения или его фармацевтически приемлемые соли) в комбинации с одним или несколькими (предпочтительно

одним-трем) противораковыми терапевтическими агентами.

В конкретных вариантах осуществления, соединение согласно изобретению можно вводить в комбинации с одним или несколькими: целевыми агентами, такими как ингибиторы PI3 киназы, mTOR, PARP, IDO, TDO, ALK, ROS, MEK, VEGF, FLT3, AXL, ROR2, EGFR, FGFR, Src/Abl, RTK/Ras, Myc, Raf, PDGF, AKT, c-Kit, erbB, CDK4/CDK6, CDK5, CDK7, CDK9, SMO, CXCR4, HER2, GLS1, EZH2 или Hsp90, или иммуномодулирующие агенты, такие как PD1 или PD-L1 антагонисты, OX40 агонисты или 4-1BB агонисты.

В других вариантах осуществления соединение согласно изобретению можно вводить в сочетании со стандартным средством для ухода, таким как тамоксифен, доцетаксел, паклитаксел, цисплатин, капецитабин, гемцитабин, винорелбин, экземестан, летрозол, фулвестрант, анастрозол или трастузумаб.

Способы синтеза

Соединения формулы I, II и III могут быть получены способами, описанными ниже, вместе со способами синтеза, известными в области органической химии, или модификациями и превращениями, которые общеизвестны квалифицированным специалистам в данной области. Используемые в настоящем документе исходные материалы коммерчески доступны или могут быть получены обычными способами, известными в данной области [такими как способы, описанные в стандартных справочниках, таких как Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XIII (опубликовано Wiley-Interscience)]. Предпочтительные методы включают, но не ограничиваются ими, способы, описанные ниже.

Во время любой из следующих синтетических последовательностей может быть необходимо и/или желательно защитить чувствительные или реакционноспособные группы на любой из рассматриваемых молекул. Это может быть достигнуто с помощью обычных защитных групп, таких как описанные в T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene и P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991; и T. W. Greene и P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, которые включены в данный документ в качестве ссылки.

Соединения формулы I, II и III или их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены в соответствии со схемами реакций, обсуждаемыми в настоящем документе ниже. Если не указано иное, заместители на схемах определены выше. Квалифицированный специалист в данной области поймет, что R¹³ является заместителем, который образуется вне R⁴. Неограничивающие примеры R¹³ включают (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный гидроксильной, галоген (C₁-C₆)алкил и -(CH₂)_n(C₃-C₆)циклоалкил, где n равно 0 или 1. Неограничивающие примеры (C₁-C₆-алкила для R¹³ на схемах ниже включают CH₃-, CH₃-CH₂- и CH₃-CH₂-CH₂-.

Выделение и очистка продуктов осуществляется по стандартным процедурам, которые известны химику с обычной квалификацией.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что различные символы, надстрочные и подстрочные индексы, используемые в схемах, способах и примерах, используются для удобства представления и/или для отражения порядка, в котором они вводятся в схемах, и не предназначены для обязательного соответствия символам, надстрочным или подстрочным индексам в прилагаемой формуле изобретения. Кроме того, специалист в данной области поймет, что во многих случаях представленные соединения будут смесями и энантиомерами, которые могут быть разделены на различных стадиях схем синтеза с использованием обычных способов, таких как, но не ограничиваясь ими, кристаллизация, нормально-фазовая хроматография, обратно-фазовая хроматография и хиральная хроматография для получения отдельных энантиомеров. На схемах представлены способы, используемые при синтезе соединений согласно настоящему изобретению. Они никоим образом не ограничивают объем изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению получают в соответствии с типичными процедурами, представленными в настоящем документе, и их модификациями, известными квалифицированным специалистам в данной области.

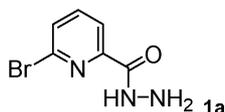
Следующие сокращения используют во всех примерах: "Ac" обозначает ацетил, "AcO" или "OAc" обозначает ацетокси, "ACN" обозначает ацетонитрил, "водн." обозначает водный, "атм." обозначает атмосферу(ы), "BOC", "Boc" или "boc" обозначает N-трет-бутоксикарбонил, "Bn" обозначает бензил, "Bu" обозначает бутил, "nBu" обозначает нормальный бутил, "tBu" обозначает трет-бутил, "DBU" обозначает 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундек-7-ен, "Cbz" обозначает бензилоксикарбонил, "ДХМ" (CH₂Cl₂) обозначает метилен хлорид, "д.и." обозначает диастереомерный избыток, "DEA" обозначает диэтиламин, "ДИПЕА" обозначает диизопропилетиламин, "DMA" обозначает N,N-диметилацетамид, "DME" обозначает 1,2-диметоксизтан, "DMF" обозначает N,N-диметилформамид, "DMCO" обозначает диметилсульфоксид, "ЕДТО" обозначает этилендиаминтетрауксусную кислоту, "э.н." обозначает энантиомерный избыток, "Et" обозначает этил, "EtOAc" обозначает этилацетат, "EtOH" обозначает этанол, "HOAc" или "AcOH" обозначает уксусную кислоту, "i-Pr" или "Pr" обозначает изопропил, "ИПС" обозначает изопропиловый спирт, "LAN" обозначает лития алюмогидрид, "LHMDS" обозначает лития гексаметилдисульфид (лития бис(триметилсилил)амид), "mCPBA" обозначает мета-хлорпероксибензойную кислоту, "Me" обозначает метил, "MeOH" обозначает метанол, "МС" обозначает масс-спектрометрию, "MTBE" обозначает метил-трет-бутиловый простой эфир, "NCS" обозначает N-хлорсукцинимид, "Ph" обозначает фенил, "ТВНР"

обозначает трет-бутил гидропероксид, "ТВМЕ" обозначает метил-трет-бутиловый простой эфир, "ТФО" обозначает трифлуоруксусную кислоту, "ТГФ" обозначает тетрагидрофуран, "SFC" обозначает сверхкритическую жидкостную хроматографию, "ТСХ" обозначает тонкослойную хроматографию, "Rf" обозначает коэффициент удерживания, "~" обозначает приблизительно, "rt" обозначает время удерживания, "ч" обозначает часы, "мин" обозначает минуты, "экв." обозначает эквиваленты, "нас." обозначает насыщенный.

Получение синтетических промежуточных продуктов

Промежуточное соединение 1: 2-бром-6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин.

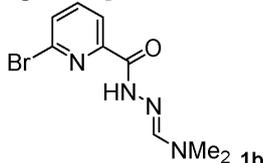
Стадия 1: 6-бромпиридин-2-карбогидразид (1a)



К раствору метил 6-бром-2-пиридинкарбоксилата (16,0 г, 74,0 ммоль) в метаноле (120 мл) добавляли моногидрат гидразина (5,23 г, 88,8 ммоль, 85%), и смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Полученный в результате раствор концентрировали примерно до приблизительно половины объема и затем растирали, добавляя 40 мл метил-трет-бутилового эфира и перемешивая в течение 10 мин. Полученное белое твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (15 г, 94%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,82 (ш. с, 1H), 8,13 (дд, $J=0,9, 7,5$ Гц, 1H), 7,76-7,71 (м, 1H), 7,64 (дд, $J=0,9, 8,0$ Гц, 1H), 4,08 (ш. с, 2H). m/z (ЭСИ) для ($\text{C}_6\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}$) 217,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

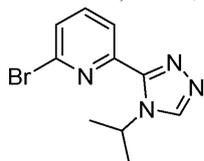
Стадия 2: N'-[(6-бромпиридин-2-ил)карбонил]-N,N-диметилгидразоноформамид (1b)



Раствор 6-бромпиридин-2-карбогидразида (1a) (15,0 г, 69,4 ммоль) в диметилформамиддиметилацетале (80 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Метил-трет-бутиловый простой эфир (60 мл) добавляли к этому остатку, и полученное перемешивали в течение 40 мин, полученное твердое вещество желтого цвета отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (16 г, 85 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,74 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,01-7,97 (м, 1H), 7,91 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=1,0, 7,8$ Гц, 1H), 2,84 (с, 6H). m/z (ЭСИ) для ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}$) 272,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3: 2-бром-6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин (промежуточное соединение 1)



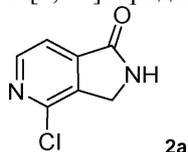
Промежуточное соединение 1

N'-[(6-бромпиридин-2-ил)карбонил]-N,N-диметилгидразоноформамид (1b) (16,0 г, 59,0 ммоль) и изо-пропиламин (12,0 г, 200 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (33 мл) и ацетонитриле (130 мл). После того, как наблюдаемое выделение дыма утихло, полученный раствор перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь объединяли с другой партией этой реакции (в масштабе 5 г) и концентрировали в вакууме. Полученный материал разбавляли водой (130 мл) и доводили до pH 7 с помощью 1 н. водного гидроксида натрия (120 мл). Полученную смесь затем экстрагировали этилацетатом (2x150 мл), и объединенный органический слой промывали водой (2x130 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (16,9 г, средний выход 82%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,42-8,34 (м, 1H), 8,28 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,57 (септ., $J=6,7$ Гц, 1H), 1,56 (д, $J=6,5$ Гц, 6H). m/z (ЭСИ) для ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$) 268,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 2: трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил)(метил)карбамат.

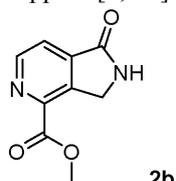
Стадия 1: 4-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (2a)



N-бромсукцинимид (5,43 г, 30,5 ммоль) и азобисизобутиронитрил (453 мг, 2,76 ммоль) добавляли к раствору метил 2-хлор-3-метилпиридин-4-карбоксилата (5,12 г, 27,61 ммоль) в четыреххлористом углероде (35 мл, 0,8М). Полученную в результате смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и твердое вещество промывали четыреххлористым углеродом (10 мл). Фильтрат разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали насыщенным раствором водного бикарбоната натрия (100 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая бледно-коричневое масло, которое растворяли в 7 н. аммиаке в метаноле (39 мл, 276 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (100 мл) и промывали насыщенным раствором водного бикарбоната натрия (100 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (4,58 г, 98%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (д, J=4,89 Гц, 1H), 7,75 (д, J=5,01 Гц, 1H), 6,70 (ш. с, 1H), 4,54 (с, 2H). m/z (APCI+) для (C₇H₅ClN₂O) 168,7 (M+H)⁺.

Стадия 2: метил 1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилат (2b)

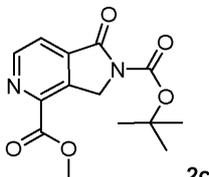


2b

В реактор высокого давления на 100 мл поместили 4-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (2a) (787 мг, 4,67 ммоль), метанол (30 мл), калия ацетат (913 мг, 9,30 моль), и палладия-тетра(трифенилфосфин) (168 мг, 0,145 ммоль). В сосуде создавали давление газообразного монооксида углерода (4 бара), и реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при 100°C. Полученную в результате смесь фильтровали, и полученное твердое вещество промывали метанолом. Затем твердое вещество собирали и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (744 мг, 83%), которое использовали без очистки,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,13 (с, 1H), 8,87 (д, J=4,77 Гц, 1H), 7,93 (д, J=4,77 Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 3,93 (с, 3H). m/z (APCI+) для (C₉H₈N₂O₃) 193,0 (M+H)⁺.

Стадия 3: 2-(трет-бутил) 4-метил 1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2,4-дикарбоксилат (2c)

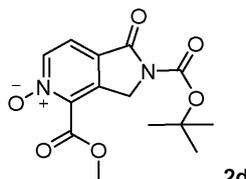


2c

Триэтиламин (0,81 мл, 5,81 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (1,07 г, 4,65 ммоль) и 4-диметиламинпиридин (48,3 мг, 0,387 ммоль) добавляли к суспензии метил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилата (2b) (744 мг, 3,87 ммоль) в ДХМ (4,0 мл, 1М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (30-100% этилацетат в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (74 мг, 66%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,98 (д, J=4,89 Гц, 1H), 8,02 (д, J=4,89 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 1,65 (с, 9H). m/z (APCI+) для (C₁₄H₁₆N₂O₅) 293,3 (M+H)⁺.

Стадия 4: 2-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксикарбонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридина 5-оксид (2d)

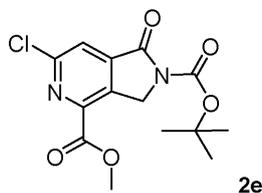


2d

Мочевина-перекись водорода (1,14 г, 12,1 ммоль) добавляли к раствору 2-(трет-бутил) 4-метил 1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2,4-дикарбоксилата 2c (1,68 г, 5,76 ммоль) в ацетонитриле (38 мл, 0,15М). Смесь охлаждали до 0°C, потом по каплям добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (1,6 мл, 11,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C, а затем давали нагреться до комнатной

температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили 10% водным тиосульфатом натрия (80 мл) и экстрагировали ДХМ (2×80 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,23 г, 125% ~80% чистоты за массой). m/z (APCI+) для ($C_{14}H_{16}N_2O_6$) 308,9 ($M+H$)⁺.

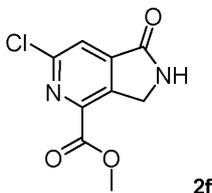
Стадия 5: 2-(трет-бутил) 4-метил 6-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2,4-дикарбоксилат (2e)



2,6-лутидин (0,34 мл, 2,90 ммоль) добавляли к раствору 2-(трет-бутоксикарбонил)-4-(метоксикарбонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридина 5-оксида (2d) (1,05 г, 2,90 ммоль) в ДХМ (29 мл, 0,1M) при 0°C, потом добавляли фосфора(V)оксихлорид (0,54 мл, 5,79 ммоль) и ДМФ (0,14 мл, 1,74 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C, затем давали нагреться до комнатной температуры. Через 2 ч РХ-МС показала только исходный материал и добавили фосфора(V)оксихлорид (0,32 мл, 3,47 ммоль) и ДМФ (0,14 мл, 1,74 ммоль) до реакции, и реакционную смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором водного бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (30-100% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (722 мг, 76%). (Содержит около 8% метил 6-хлор-2-формил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилата по данным ¹H ЯМР).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,92 (с, 1H) 5,07 (с, 2H) 4,00 (с, 3H) 1,55 (с, 9H). m/z (APCI+) для ($C_{14}H_{15}ClN_2O_5$) 328,9 ($M+H$)⁺.

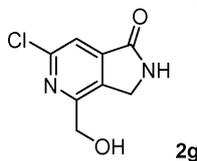
Стадия 6: метил 6-хлор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилат (2f)



Раствор 4 н. HCl в диоксане (7,0 мл, 29,0 ммоль) добавляли к раствору 2-(трет-бутил) 4-метил 6-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2,4-дикарбоксилата (2e) (722 мг, 2,21 ммоль) в ДХМ (20 мл) и метаноле (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный материал подвергали азеотропной перегонке с толуолом, затем дополнительно концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (520 мг, 90%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,28 (с, 1H) 8,04 (с, 1H) 4,68 (с, 2H) 3,94 (с, 3H). m/z (APCI+) для ($C_9H_7ClN_2O_3$) 226,90 ($M+H$)⁺.

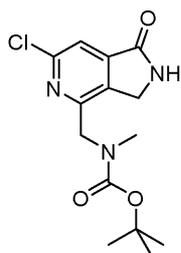
Стадия 7: 6-хлор-4-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (2g)



2,0M раствор боргидрида лития в ТГФ (8,8 мл, 17,7 ммоль) добавляли к суспензии метил 6-хлор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилата (2f) (1,0 г, 3,80 ммоль) в ТГФ (60 мл, 0,074M) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, потом гасили водным раствором 1н. HCl (0,5 мл). Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали 20% изопропанолом в ДХМ (4×100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (795 мг, 91%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05 (ш. с, 1H) 7,60 (с, 1H) 5,59 (т, J=5,93 Гц, 1H) 4,72 (д, J=5,75 Гц, 2H) 4,56 (с, 2H). m/z (APCI+) для ($C_8H_7ClN_2O_2$) 199,0 ($M+H$)⁺.

Стадия 8: трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил)(метил)карбамат (промежуточное соединение 2)



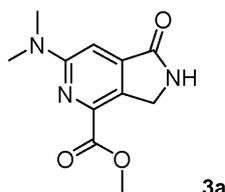
Промежуточное соединение 2

Метансульфонилхлорид (0,04 мл, 0,483 ммоль) добавляли к суспензии 6-хлор-4-(гидрокси-метил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (2д) (48,0 мг, 0,240 ммоль) в ДХМ (6,0 мл, 0,02М) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли 2М раствор метиламина в ТГФ (1,21 мл, 2,42 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток переносили в ДХМ (6 мл). Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (66,6 мг, 0,290 ммоль) и триэтиламин (0,10 мл, 0,725 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (50-100% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (40 мг, 53%).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (с, 1Н), 4,68 (с, 2Н), 4,54 (ш. с, 2Н), 2,94 (с, 3Н), 1,50 (ш. с, 9Н). m/z (APCI+) для (C₁₄H₁₈ClN₃O₃) 312,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 3: трет-бутил ((6-(диметиламино)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил)(метил)карбамат.

Стадия 1: метил 6-(диметиламино)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилат (3а)

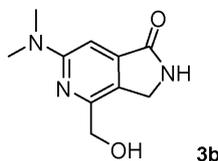


3а

Смесь из диметиламина гидрохлорида (30,8 мг, 0,377 ммоль), триэтиламина (0,14 мл, 1,03 ммоль) и метил 6-хлор-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилата 2f (77,7 мг, 0,34 ммоль) в ДМФ (2 мл) нагревали до 80°C. После перемешивания при этой температуре в течение 24 ч, реакция не завершилась. Добавляли гидрохлорид диметиламина (30,8 мг, 0,377 ммоль) и триметиламин (0,14 мл, 1,03 ммоль), и смесь оставляли перемешиваться при 80°C в течение 24 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток переносили в воду (10 мл) и экстрагировали DCM (2×10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (0-10% метанола в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого масла (35 мг, 43%).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,17 (с, 1Н) 4,71 (с, 2Н) 4,06 (с, 3Н) 3,22 (с, 6Н). m/z (APCI+) для (C₁₁H₁₃N₃O₃) 236,0 (M+H)⁺.

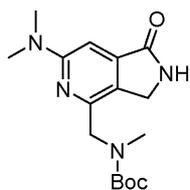
Стадия 2: 6-(диметиламино)-4-(гидрокси-метил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (3б)



3б

Боргидрид лития (0,27 мл, 0,536 ммоль, 2,0М в ТГФ) добавляли к раствору метил-6-(диметиламино)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилата (3а) (35 мг, 0,130 ммоль) в ТГФ (5,0 мл, 0,03М) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C, затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Смесь гасили водой (15 мл) и экстрагировали 10% метанолом в ДХМ (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением названного соединения в виде почти белого твердого вещества (24 мг, 78%), которое использовали без очистки, m/z (APCI+) для (C₁₀H₁₃N₃O₂) 208,1 (M+H)⁺.

Стадия 3: трет-бутил ((6-(диметиламино)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил)(метил)карбамат (Промежуточное соединение 3)



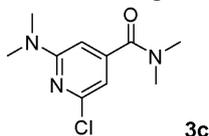
Промежуточное соединение 3

К раствору 6-(диметиламино)-4-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (3b) (24 мг, 0,120 ммоль) в ДХМ (16,0 мл) добавляли триэтиламин (0,08 мл, 0,579 ммоль) и метансульфонил-хлорид (0,02 мл, 0,232 ммоль) при 0°C смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, добавляли 1M раствор метиламина в ТГФ (1,2 мл, 1,16 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток переносили в DCM (10 мл) и добавляли триэтиламин (0,08 мл, 0,579 ммоль), и добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (39,1 мг, 0,174 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь гасили водой (15 мл) и экстрагировали 10% метанолом в ДХМ (2×15 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, профильтрованный и концентрированный. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (0-10% метанола в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (17 мг, 46%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,83 (с, 1H), 6,61-6,44 (м, 1H), 4,50 (ш.с., 2H), 4,41-4,31 (м, 2H), 3,12 (с, 6H), 2,97-2,89 (м, 3H), 1,51-1,39 (с, 9H). m/z (APCI+) для (C₁₆H₂₄N₄O₃) 321,0 (M+H)⁺.

В качестве альтернативы промежуточное соединение 3 получали следующим образом.

Стадия 1: 2-хлор-6-(диметиламино)-N,N-диметилпиридин-4-карбоксамид (3c)

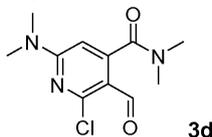


3c

В круглодонную колбу объемом 3,0 л, загруженную метил 2,6-дихлорпиридин-4-карбоксилатом (58,0 г, 281 ммоль) в атмосфере N₂ добавляли N,N-диметиламин (38,1 г, 845 ммоль) при 0-10°C. Добавляли ТГФ (200 мл). Раствор i-PrMgCl (2,0M в ТГФ, 352 мл, 704 ммоль) добавляли в течение 3 ч, поддерживая температуру реакции на уровне 0-10°C. Реакционную смесь перемешивали дополнительно еще 10 мин при 0°C, а затем при 25°C в течение 18 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества с образованием массы желаемого продукта. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и гасили путем добавления холодного насыщенного водного NH₄Cl (500 мл), поддерживая температуру реакции <20°C. Добавляли EtOAc (500 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали. Полученное в результате масло растворяли в гептане (200 мл) и концентрировали на роторном испарителе до образования твердых частиц. Суспензию перемешивали в течение 0,5 ч и твердые вещества собирали фильтрованием отфильтрованный корж промывали гексанами (3×50 мл). Отфильтрованный корж суспендировали в 1:20 EtOAc/петролейный эфир (100 мл), и твердые вещества собирали фильтрованием. Отфильтрованный корж промывали 1:20 EtOAc/петролейным эфиром (3×30 мл) и потом сушили в вакууме с получением 2-хлор-6-(диметиламино)-N,N-диметилпиридин-4-карбоксамид (51 г, 80% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,49 (д, J=0,7 Гц, 1H), 6,35 (д, J=0,9 Гц, 1H), 3,13-3,09 (м, 9H), 2,98 (с, 3H); m/z (ЭСИ+) для (C₁₀H₁₄ClN₃O), 227,9 (M+H)⁺.

Стадия 2: 2-хлор-6-(диметиламино)-3-формил-N,N-диметилпиридин-4-карбоксамид (3d)



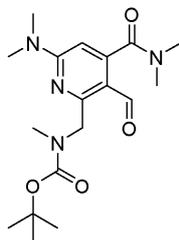
3d

Данное преобразование проводили в двух параллельных реакциях. В круглодонную колбу, содержащую ДМФ (250 мл), при перемешивании, добавляли POCl₃ (85,9 г, 560 ммоль) при 15-25°C. Смесь перемешивали при 15-25°C в течение 15 мин, и потом добавляли 2-хлор-6-(диметиламино)-N,N-диметилпиридин-4-карбоксамид (25,5 г, 112 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества с образованием массы желаемого продукта. Две реакции объединяли и затем гасили, медленно выливая в холодный насыщенный водный раствор Na₂CO₃, поддерживая pH ~9. Смесь экстрагировали EtOAc (4×1,0 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5×600 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт объединяли с двумя дополнительными реакциями, проводимыми идентичным образом с 7,5 г и 5,0 г 2-хлор-6-(диметиламино)-N,N-диметилпиридин-4-карбоксамид. Материал загружали в EtOAc (200 мл) и суспендировали в течение 20 мин. Суспензию фильтровали. Отфильт-

рованный корж промывали EtOAc (2×50 мл). Отфильтрованный корж суспендировали в 1:1 петролейный эфир/EtOAc (80 мл) в течение 20 мин. Суспензию фильтровали, и отфильтрованный корж промывали 1:1 петролейным эфиром/EtOAc (60 мл). Отфильтрованный корж сушили в вакууме. Объединенный фильтрат концентрировали досуха. Остаток суспендировали в 1:1 петролейный эфир/EtOAc (100 мл) в течение 30 мин. Суспензию фильтровали, и отфильтрованный корж промывали 1:1 петролейным эфиром/EtOAc (2×50 мл) и сушили в вакууме. Объединенные высушенные твердые вещества суспендировали в петролейном эфире (200 мл) в течение 10 мин, и твердые вещества собирали фильтрацией. Отфильтрованный корж промывали петролейным эфиром (100 мл) и потом концентрировали в вакууме. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме до ~50 мл и потом давали постоять в течение 2 дней. Полученные в результате твердые вещества собирали фильтрацией, и отфильтрованный корж промывали 3:2 петролейным эфиром/EtOAc (2×50 мл). Твердые вещества объединяли с получением 2-хлор-6-(диметиламино)-3-формил-N,N-диметилпиридин-4-карбоксамид (52 г, 73% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,21 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 6,28 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 3,19 (с, 6H), 3,13 (с, 3H), 2,77 (с, 3H); m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$), 255,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3: трет-бутил {[6-(диметиламино)-4-(диметилкарбамоил)-3-формилпиридин-2-ил]метил}метилкарбамат (3e)

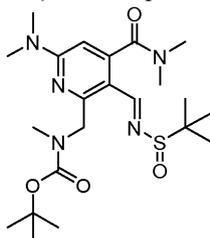


3e

Смесь из трет-бутилдиметилкарбамата (3,41 г, 23,5 ммоль) и N,N,N,N-тетраметилэтилендиамина (3,27 г, 28,2 ммоль) в 135 мл ТГФ охлаждали до -55°C в атмосфере N_2 . Раствор *s*-BuLi (1,4М в циклогексане, 20,1 мл, 28,2 ммоль) добавляли, поддерживая температуру раствора $<-52^\circ\text{C}$ (внутренняя). Смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин при -55°C , и потом обрабатывали раствором ZnCl_2 (1,9М в 2-метилтетрагидрофуране, 14,8 мл, 28,2 ммоль), поддерживая температуру реакции $<-52^\circ\text{C}$. Раствор перемешивали в течение дополнительных 40 мин до -55°C и потом нагревали до комнатной температуры с получением раствора {[трет-бутоксикарбонил}(метил)амино]метил}(хлоридо)цинка ($c=0,195\text{M}$). Часть предварительно приготовленного раствора цинката (90,2 мл, 17,6 ммоль) переносили на высушенный в печи 250 мл круглодонный раствор в атмосфере N_2 и концентрировали досуха с получением белой пены. Колбу снова заполняли N_2 . В отдельную колбу загружали 2-хлор-6-(диметиламино)-3-формил-N,N-диметилпиридин-4-карбоксамид (3,0 г, 10 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,858 г, 1,17 ммоль), 1,4-диоксан (50 мл) и H_2O (0,159 г, 8,8 ммоль). Суспензию переносили канюльницей в колбу, содержащую цинкат, и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 80 мин. РХ-МС анализ показал образование желаемой массы продукта с некоторым оставшимся исходным материалом. Добавляли дополнительную аликвоту раствора {[трет-бутоксикарбонил}(метил)амино]метил}(хлоридо)цинка (2,0 мл), и смесь перемешивали при 80°C в течение 20 мин. Никакой дополнительной конверсии не наблюдалось. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили путем добавления насыщенного водного NH_4Cl (10 мл) и H_2O (20 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин и потом фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (80 г SiO_2 , 0-100% EtOAc/гептан. Полученную белую пену растирали с МТВЕ и концентрировали в вакууме, получая трет-бутил {[6-(диметиламино)-4-(диметилкарбамоил)-3-формилпиридин-2-ил]метил}метилкарбамата (3,8 г, 95% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,84 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,71 (с, 2H), 3,15 (с, 6H), 2,99 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 1,33 (д, $J=69,8$ Гц, 9H); m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$), 365,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 4: трет-бутил {[6-(диметиламино)-4-(диметилкарбамоил)-3-{(E)-(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил}пиридин-2-ил]метил}метилкарбамат (3f)



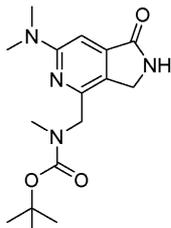
3f

К раствору трет-бутил {[6-(диметиламино)-4-(диметилкарбамоил)-3-формилпиридин-2-ил]метил}метилкарбамата (3,0 г, 8,0 ммоль) и (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (1,2 г, 9,88 ммоль)

в ТГФ (40 мл) добавляли титана(IV) этоксид (5,63 г, 24,7 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ (50 мл), и гасили путем добавления насыщенного водного NaHCO_3 (20 мл). Раствор интенсивно перемешивали в течение 20 мин, а затем фильтровали через слой целита. Целит промывали ДХМ (3×). Объединенный фильтрат сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (80 г SiO_2 , 0-100% EtOAc /гептан) с получением трет-бутил {[6-(диметиламино)-4-(диметилкарбамоил)-3-[(E)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]пиридин-2-ил]метил}метилкарбамата (3,89 г, 97% выход) в виде бесцветной пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,39 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,77-4,55 (м, 2H), 3,12 (с, 6H), 2,95 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,41 (с, 4H), 1,20 (с, 5H), 1,12 (с, 9H); m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$), 468,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 5: трет-бутил {[6-(диметиламино)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]метил}метилкарбамат

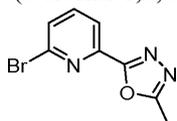


Промежуточное соединение 3

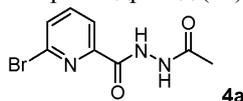
В круглодонную колбу, в которую загружают трет-бутил {[6-(диметиламино)-4-(диметилкарбамоил)-3-[(E)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]пиридин-2-ил]метил}метилкарбамат (3,89, 8,32 ммоль) в атмосфере N_2 , добавляли ТГФ (42 мл). Смесь охлаждали до 0°C и потом обрабатывали раствором LiBH_4 (2,0M в ТГФ, 4,37 мл, 8,73 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, и потом добавляли раствор NaOMe (25% в MeOH , 17,1 мл, 74,9 ммоль) при той же температуре. Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Анализ ЖХМС показал расход исходного материала с образованием желаемой массы продукта. Смесь разбавляли DCM и промывали насыщенным водным NH_4Cl и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (80 г SiO_2 , 0-100% EtOAc /гептаны) с получением промежуточного соединения 3 (1,7 г, 64% выход) в виде бесцветной пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,68 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,06 (с, 6H), 2,86 (с, 3H), 1,36 (м, 9H); РХ-МС m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$), 321,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 4: 2-бром-6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин



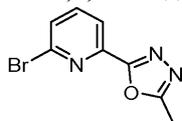
Стадия 1: N'-ацетил-6-бромпиридин-2-карбогидразид (4a)



К раствору 6-бромпиридин-2-карбогидразида (1a) (1,5 г, 6,94 ммоль) в ДХМ (23 мл) при 0°C добавляли ТЕА (1,4 мл, 10,4 ммоль) и ацетилхлорид (0,56 мл, 7,8 ммоль).

Полученный в результате раствор перемешивали при 20°C в течение 58 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 0-100% этилацетат/петролейный эфир) с получением N'-ацетил-6-бромпиридин-2-карбогидразида в виде белого твердого вещества (1,0 г, 56%), ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,41 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 10,02 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,04 (дд, $J=7,5, 1,2$ Гц, 1H), 7,97 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=7,9, 1,2$ Гц, 1H), 1,92 (с, 3H); m/z (ЭСИ) для ($\text{C}_8\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_2$), 257,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 2-бром-6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин



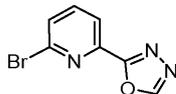
Промежуточное соединение 4

К раствору N'-ацетил-6-бромпиридин-2-карбогидразида (4a) (240 мг, 0,93 ммоль) в ДХМ (6 мл) и MeCN (6 мл) добавляли ТЕА (0,78 мл, 5,6 ммоль) и п-толуолсульфонил хлорид (195 мг, 1,0 ммоль). Полученный раствор перемешивают при 20°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный материал очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 0-10% метанол/ДХМ) с получением 2-

бром-6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридина в виде белого твердого вещества (80 мг, 36%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,18 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,00 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,63 (с, 3H); m/z (ЭСИ) для ($\text{C}_8\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}$), 241,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

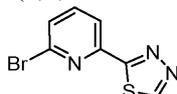
Промежуточное соединение 5: 2-бром-6-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин



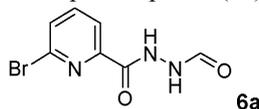
Раствор 6-бромпиридин-2-карбогидразина (1a) (1,0 г, 4,63 ммоль) в $\text{HC}(\text{OEt})_3$ (4,0 мл) перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли $\text{HC}(\text{OEt})_3$ (4,0 мл). Реакционной смеси давали перемешиваться при 140°C в течение 3 ч, затем при 135°C в течение 16 ч, 150°C в течение 16 ч и 135°C в течение 19 ч. Анализ ЖХМС с минимальным оставшимся исходным материалом с образованием желаемой массы продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 1:10 EtOAc /петролейный эфир) с получением промежуточного соединения 5 (400 мг, 38% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,46 (с, 1H), 8,23 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,05-7,98 (м, 1H), 7,92 (д, $J=8,0$ Гц, 1H); m/z (ЭСИ) для ($\text{C}_7\text{H}_4\text{BrN}_3\text{O}$), 225,8, 227,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 6: 2-бром-6-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин



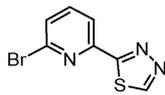
Стадия 1: 6-бром- N' -формилпиридин-2-карбогидразид (6a)



Чистую муравьиную кислоту (3,2 г, 69,4 ммоль) добавляли к As_2O (5,9 г, 57,9 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч и потом охлаждали до комнатной температуры. Добавляли ТГФ (20,0 мл). Раствор переносили к раствору 6-бромпиридин-2-карбогидразина (1a) (5,0 г, 23,1 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 3 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества с образованием массы желаемого продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток суспендировали в ДХМ (50 мл), и твердые вещества собирали фильтрацией. Отфильтрованный корж промывали ДХМ (50 мл) и сушили в вакууме с получением 6-бром- N' -формилпиридин-2-карбогидразид (6a) (3,7 г, 65% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,17 (с, 2H), 8,13-8,00 (м, 2H), 7,98-7,90 (м, 1H), 7,86 (дд, $J=7,9$, 1,0 Гц, 1H); m/z (ЭСИ) для ($\text{C}_7\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}_2$), 245,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 2-бром-6-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин

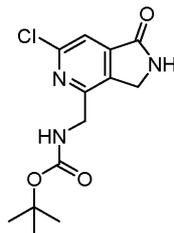


Промежуточное соединение 6

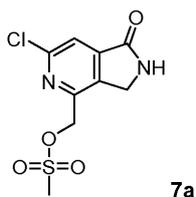
К раствору 6-бром- N' -формилпиридин-2-карбогидразид (6a) (4,2 г, 17,4 ммоль) в ксилолах (420 мл) добавляли пентасульфид фосфора (2,3 г, 10,4 ммоль). Смесь перемешивали при 140°C в течение 45 мин. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества с образованием массы желаемого продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO_2 , 1:1 петролейный эфир/ EtOAc). Продукт znovu очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO_2 , 1:3 EtOAc /петролейный эфир) с получением промежуточного соединения 6 (587 мг, 14% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,75 (с, 1H), 8,32 (дд, $J=7,7$, 0,9 Гц, 1H), 8,03-7,97 (м, 1H), 7,86 (дд, $J=7,9$, 0,9 Гц, 1H); m/z (ЭСИ) для ($\text{C}_7\text{H}_4\text{BrN}_3\text{S}$), 243,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 7: трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]карбамат



Стадия 1: (6-хлор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил метансульфонат (7a)



Раствор 6-хлор-4-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (2,0 г, 10,1 ммоль) и ТЕА (3,1 мг, 30,2 ммоль) в ТГФ (50,0 мл) в атмосфере N₂ охлаждали до 0°C и потом обрабатывали по каплям MsCl (1,73 г, 15,1 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл). Смесь промывали H₂O (50 мл), насыщенным водным NaHCO₃ (50 мл), и насыщенным соевым раствором (2×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали с получением (6-хлор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метилметансульфоната (2,0 г, 72% выход) в виде серого твердого вещества, m/z (ЭСИ+) для (C₉H₉ClN₂O₄S), 276,9 (M+H)⁺.

Стадия 2: 4-(азидометил)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (7b)



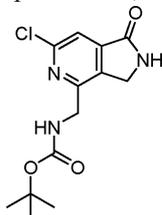
Раствор (6-хлор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метилметансульфоната (2,0 г, 7,23 ммоль), 18-краун-6 (191 мг, 0,723 ммоль), и NaN₃ (705 мг, 10,8 ммоль) в MeCN (70 мл) перемешивали при 10°C в течение 20 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества с образованием массы желаемого продукта. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали с получением 4-(азидометил)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (1,62 г, >99% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества, m/z (ЭСИ+) для (C₈H₆ClN₅O), 223,7 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-(аминометил)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (7c)



Раствор 4-(азидометил)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (1,62 г, 7,23 ммоль) и PPh₃ (2,84 мг, 10,8 ммоль) в смеси ТГФ (40,0 мл) и H₂O (4,0 мл) перемешивали при 20°C в течение 6 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Добавляли раствор HCl (4,0M в EtOAc, 50 мл), и смесь экстрагировали H₂O (2×30 мл). Объединенные водные слои подщелачивали твердым NaHCO₃ до pH ~8 с получением водного раствора 4-(аминометил)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (с ~0,12M, 60 мл), который использовали непосредственно для следующей стадии.

Стадия 4: трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]карбамат

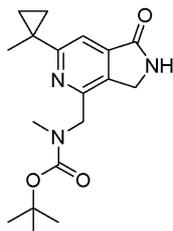


К раствору 4-(аминометил)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (0,12M в водном NaHCO₃, 25 мл) добавляли ТЕА (620 мг, 6,03 ммоль) и ДХМ (10 мл). Смесь охлаждали до 10°C, и добавляли Вос₂O (790 мг, 3,62 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1,5 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества с образованием массы желаемого продукта. Смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали H₂O (25 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали. Остаток разбавляли ДХМ (5 мл). Добавляли петролейный эфир (15 мл), и смесь перемешивали при 10°C в течение 15 мин с получением суспензии. Твердые вещества собирали фильтрованием и осадок на фильтре сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 7 (809 мг, 90% выход) в виде почти белого твердого вещества.

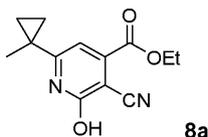
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,08 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,50 (ш.т., J=6,0 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,34

(д, J=6,0 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H); m/z (ЭСИ+) для (C₁₃H₁₆ClN₃O₃), 197,9 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 8: трет-бутил метил{[6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]метил}карбамат



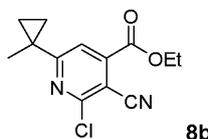
Стадия 1: этил 3-циано-2-гидрокси-6-(1-метилциклопропил)пиридин-4-карбоксилат (8a)



Смесь из 2-цианоацетамида (10,0 г, 119 ммоль) и ТЕА (12,0 г, 119 ммоль) в EtOH (50 мл) нагревали до 65°C (внутренняя) до тех пор, пока твердые вещества не растворялись, и потом добавляли этил 3-(1-метилциклопропил)-3-оксопропаноат (24,6 г, 124 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. ТСХ анализ (1:10 EtOAc/петролейный эфир) показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до 10°C. Полученный в результате осадок собирали фильтрацией. Отфильтрованный корж промывали МТВЕ (3×10 мл) и сушили в вакууме. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток разбавляли EtOH (10 мл), и добавляли МТВЕ (30 мл). Полученный в результате осадок собирали фильтрацией. Отфильтрованный корж промывали EtOH (5 мл) и МТВЕ (2×10 мл) и сушили в вакууме. Твердые вещества объединяли с получением этил 3-циано-2-гидрокси-6-(1-метилциклопропил)пиридин-4-карбоксилата (25,0 г, 85% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,74 (ш.с., 1H), 6,63 (ш.с., 1H), 4,36 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 1,45 - 1,27 (м, 6H), 1,16-1,06 (м, 2H), 0,92-0,75 (м, 2H).

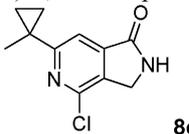
Стадия 2: этил 2-хлор-3-циано-6-(1-метилциклопропил)пиридин-4-карбоксилат (8b)



К раствору этил 3-циано-2-гидрокси-6-(1-метилциклопропил)пиридин-4-карбоксилата (24,0 г, 97,5 ммоль) в MeCN (487 мл) по каплям добавляли POCl₃ (74,7 г, 487 ммоль) при 30°C. Смесь перемешивали при 65°C в течение 60 ч. ТСХ анализ (EtOAc) показал расходование исходного вещества. Раствор концентрировали для удаления остаточного POCl₃. Остаток выливали на лед и подщелачивали NaHCO₃ до pH ~8. Смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (1:10 EtOAc/петролейный эфир) с получением этил 2-хлор-3-циано-6-(1-метилциклопропил)пиридин-4-карбоксилата (21,9 г, 85% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,79 (с, 1H), 4,50 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,50-1,40 (м, 5H), 1,03 (кв., J=3,9 Гц, 2H); m/z (ЭСИ+) для (C₁₃H₁₃ClN₂O₂), 264,9 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-хлор-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (8с)

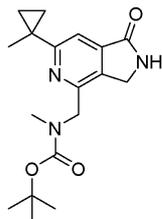


К раствору этил 2-хлор-3-циано-6-(1-метилциклопропил)пиридин-4-карбоксилата (2,5 г, 9,44 ммоль) в EtOH (500 мл) добавляли Ni Реня (2,0 г 34,1 ммоль). Черную смесь перемешивали при 30°C в атмосфере H₂ при 30 фунтах на квадратный дюйм в течение 48 ч. ТСХ анализ (1:10 EtOAc/петролейный эфир) показал расходование исходного вещества. Смесь фильтровали через слой целита. Отфильтрованный корж промывали MeOH (250 мл). Объединенный фильтрат концентрировали досуха. Остаток суспендировали в EtOAc (5 мл) в течение 20 мин, и суспензию фильтровали. Отфильтрованный корж промывали EtOAc (2 мл) и сушили в вакууме с получением 4-хлор-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (1,1 г, 52% выход) в виде серого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,66 (ш.с., 1H), 7,23-7,05 (м, 1H), 4,56-4,34 (м, 2H), 1,55 (ш.с., 3H), 1,39-1,11 (м, 2H), 0,99-0,66 (м, 2H); m/z (ЭСИ+) для (C₁₁H₁₁ClN₂O), 222,8 (M+H)⁺.

Стадия 4: трет-бутил метил{[6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-

с]пиридин-4-ил]метил} карбамат

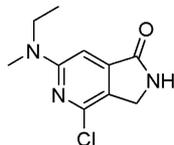


Промежуточное соединение 8

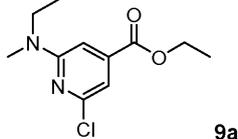
Смесь из 4-хлор-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (1,0 г, 4,49 ммоль), натрия [(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]ацетата (1,9 г, 8,98 ммоль), NiCl₂-диметоксиэтана (197 мг, 0,898 ммоль), пиридин-2-ил-N-цианоамидина (131 мг, 0,898 ммоль), и иридия(III) бис[2-(2,4-дифторфенил)-5-метилпиридин-N,C₂₀]-4,40-ди-трет-бутил-2,20-бипиридин гексафторфосфат (22,8 мг, 0,0225 ммоль) в ДМФ (135 мл) откачивали и снова заливали N₂ (3×). Смесь облучали двумя пурпурными светодиодными полосами мощностью 72 Вт в потоке (8 мл / мин) при температуре окружающей среды в течение 7 ч с вентиляторным охлаждением. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (5 г SiO₂, 30-80% EtOAc/петролейный эфир) с получением промежуточного соединения 8 (856 мг, 58% выход) в виде почти белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86 (ш.с., 1H), 7,45 (с, 1H), 4,59-4,40 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 2,84 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,47-1,31 (м, 5H), 1,31-1,10 (м, 6H), 0,86-0,81 (м, 2H); m/z (ЭСИ⁺) для (C₁₈H₂₅N₃O₃), 332,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 9: 4-хлор-6-[этил(метил)амино]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Стадия 1: этил 2-хлор-6-[этил(метил)амино]пиридин-4-карбоксилат (9a)

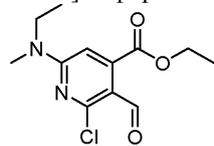


9a

Раствор этил 2,6-дихлорпиридин-4-карбоксилата (1,61 г, 7,34 ммоль) и N-метилетанамина (1,30 г, 22,0 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (12 г SiO₂, 0-100% EtOAc/гептан) с получением этил 2-хлор-6-[этил(метил)амино]пиридин-4-карбоксилата (1,65 г, 93% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,03 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,96 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,39 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,09 (с, 3H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H); m/z (APCI⁺) для (C₁₁H₁₅ClN₂O₂), 243,1 (M+H)⁺.

Стадия 2: этил 2-хлор-6-[этил(метил)амино]-3-формилпиридин-4-карбоксилат (9b)

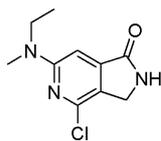


9b

К ДМФ (508 мг, 6,95 ммоль), в атмосфере N₂, добавляли POCl₃ (800 мг, 5,22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, и потом добавляли раствор этил 2-хлор-6-[этил(метил)амино]пиридин-4-карбоксилата (1,65 г, 6,39 ммоль) в ДХМ (25,5 мл). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 20 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и гасили, медленно выливая в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (100 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и потом экстрагировали EtOAc (2x80 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (24 г SiO₂, 0-100% EtOAc/гептан) с получением этил 2-хлор-6-[этил(метил)амино]-3-формилпиридин-4-карбоксилата (1,51 г, 82% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,17 (с, 1H) 6,37 (с, 1H) 4,43 (кв., J=7,09 Гц, 2H) 3,67 (ш. д., J=4,03 Гц, 2H) 3,16 (д, J=9,29 Гц, 3H) 1,39 (т, J=7,15 Гц, 3H) 1,23 (т, J=7,09 Гц, 3H); m/z (APCI⁺) для (C₁₂H₁₅ClN₂O₃), 271,1 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-хлор-6-[этил(метил)амино]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он

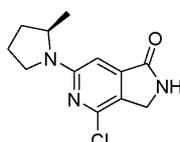


Промежуточное соединение 9

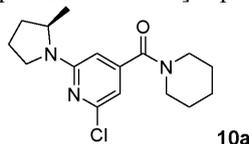
Смесь из этил 2-хлор-6-[этил(метил)амино]-3-формилпиридин-4-карбоксилата (1,33 г, 4,91 ммоль) и раствора NH_3 (7,0 н. в MeOH , 7,01 мл, 49,1 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (10,0 мл), и добавляли ТФО (5,59 г, 49,1 ммоль) и Et_3SiH (1,14 г, 1,57 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (100 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 9 (823 мг, 74% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,82 (с, 1H) 6,41 (ш.с., 1H) 4,37 (с, 2H) 3,63 (кв., $J=7,09$ Гц, 2H) 3,10 (с, 3H) 1,19 (т, $J=7,09$ Гц, 3H); m/z (APCI+) для ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$), 226,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 10: 4-хлор-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Стадия 1: {2-хлор-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]пиридин-4-ил}(пиперидин-1-ил)метанон (10a)

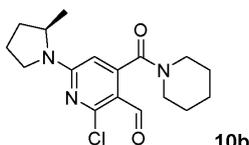


10a

Раствор (2,6-дихлорпиридин-4-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (600 мг, 2,32 ммоль) и (2R)-2-метилпириролидинила (591 мг, 6,95 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества с образованием массы желаемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2O и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (24 г SiO_2 , 0-20% EtOAc /гептан) с получением {2-хлор-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]пиридин-4-ил}(пиперидин-1-ил)метанона (664 мг, 93% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,44 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 6,21 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,12 (кв., $J=7,1$ Гц, 1H), 3,72-3,62 (м, 2H), 3,54 (дд, $J=10,5$, 7,6, 2,9 Гц, 1H), 3,40-3,28 (м, 2H), 2,10-2,04 (м, 2H), 1,75-1,62 (м, 4H), 1,26 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,21 (д, $J=6,3$ Гц, 2H); m/z (APCI+) для ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$), 308,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 2-хлор-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-3-карбальдегид (10b)

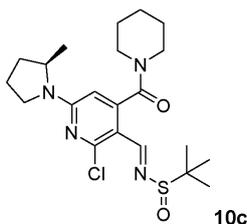


10b

К раствору ДМФ (473 мг, 6,47 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляли POCl_3 (992 мг, 6,47 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, и потом добавляли раствор {2-хлор-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]пиридин-4-ил}(пиперидин-1-ил)метанона (664 мг, 2,16 ммоль) в ДХМ (3,0 мл). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 15 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества с образованием массы желаемого продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха и медленно выливали в насыщенный водный NaHCO_3 (30 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (24 г SiO_2 , 0-40% EtOAc /гептан) с получением 2-хлор-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-3-карбальдегиду (568 мг, 78% выход).

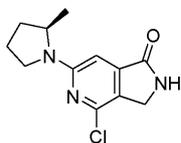
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,07 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,13-4,65 (м, 1H), 3,68-3,83 (м, 1H), 3,55-3,68 (м, 2H), 3,35-3,55 (м, 1H), 2,98-3,20 (м, 2H), 1,88-2,17 (м, 3H), 1,71-1,83 (м, 2H), 1,55-1,67 (м, 3H), 1,46-1,55 (м, 1H), 1,31-1,42 (м, 1H), 1,17-1,26 (м, 3H); m/z (APCI+) для ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$), 336,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3: N-[(E)-{2-хлор-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-3-ил}метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид (10c)



Смесь из 2-хлор-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-3-карбальдегида (432 мг, 1,29 ммоль), (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (187 мг, 1,54 ммоль), и титана(IV) этоксида (880 мг, 3,86 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) перемешивали при 45°C в течение 16 ч. РХ-МС анализ показал ~25% оставшегося исходного материала. Добавляли дополнительные партии (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (62,4 мг, 0,515 ммоль), и титана(IV) этоксида (293 мг, 1,29 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли ДХМ и промывали NaHCO_3 и насыщенным соленым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением N-[(E)-{2-хлор-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-3-ил}метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида (495 мг, 88% выход) в виде белой смолы, которую использовали без дополнительной очистки, m/z (APCI+) для $(\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S})$, 440,2 (M+H)⁺.

Стадия 4: 4-хлор-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он

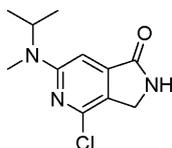


Промежуточное соединение 10

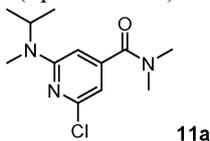
Раствор N-[(E)-{2-хлор-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-3-ил}метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида (495 мг, 1,13 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) охлаждали до 0°C и потом добавляли раствор LiBH_4 (2,0M в ТГФ, 620 мл, 1,24 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, и потом добавляли раствор NaOMe (25% в MeOH , 2,5 мл, 10,1 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (60 мл) и промывали насыщенным водным NH_4Cl (60 мл) и насыщенным соевым раствором (60 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (24 г SiO_2 , 50-100% EtOAc /гептан) с получением промежуточного соединения 10 (199 мг, 70% выход) в виде бесцветной пены.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,68 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,21-4,14 (м, 1H), 3,58 (дд, J=10,5, 7,6, 2,8 Гц, 1H), 3,39 (кв., J=8,9 Гц, 1H), 2,13-1,97 (м, 2H), 1,75 (дт, J=5,2, 2,6 Гц, 1H), 1,23 (д, J=6,3 Гц, 3H). Один атом водорода, как предусматривается, перекрывается пиком воды; m/z (APCI+) для $(\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O})$, 252,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 11: 4-хлор-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



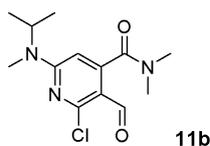
Стадия 1: 2-хлор-N,N-диметил-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиридин-4-карбоксамид (11a)



Смесь из 2,6-дихлор-N,N-диметилпиридин-4-карбоксамид (30,0 г, 137 ммоль) и N-метилпропан-2-амин (50,1 г, 685 ммоль) в MeCN (120 мл) распределяли между тремя герметично закрытыми реакционными сосудами и каждый раз перемешивали при 100°C в течение 60 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества с образованием массы желаемого продукта. Реакционные смеси объединяли и концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO_2 , 1:1 EtOAc /петролейный эфир) с получением 2-хлор-N,N-диметил-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиридин-4-карбоксамид (30,5 г, 87% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,45 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,31 (д, J=1,0 Гц, 1H), 4,82 (п, J=6,8 Гц, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 1,16 (д, J=6,7 Гц, 6H); m/z (ЭСИ+) для $(\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O})$, 255,9 (M+H)⁺.

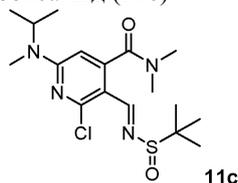
Стадия 2: 2-хлор-3-формил-N,N-диметил-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиридин-4-карбоксамид (11b)



К раствору ДМФ (21,9 г, 299 ммоль) в ДХЕ (120 мл) по каплям добавляли POCl_3 (45,9 г, 299 ммоль) при 5-15°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, и добавляли 2-хлор-N,N-диметил-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиридин-4-карбоксамид (25,5 г, 99,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества с образованием массы желаемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям к насыщенному водному Na_2CO_3 (900 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (2×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5×500 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO_2 , 1:1 EtOAc /петролейный эфир) с получением 2-хлор-3-формил-N,N-диметил-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиридин-4-карбоксамида (23,7 г, 84% выход) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,19 (с, 1H), 6,25 (ш.с., 1H), 3,12 (с, 3H), 3,02-2,85 (м, 3H), 2,77 (с, 3H), 1,22 (ш. д., $J=6,5$ Гц, 6H); m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$), 283,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

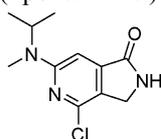
Стадия 3: 2-хлор-N,N-диметил-3-{(E)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиридин-4-карбоксамид (11c)



Смесь из 2-хлор-3-формил-N,N-диметил-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиридин-4-карбоксамида (23,7 г, 83,5 ммоль), (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (12,1 г, 100 ммоль), и титана(IV) этоксида (38,1 г, 167 ммоль) в ТГФ (250 мл) перемешивали при 50°C в течение 20 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества с образованием массы желаемого продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток перемешивали с насыщенным водным NaHCO_3 (300 мл) в течение 30 мин. Смесь фильтровали. Отфильтрованный корж промывали H_2O (3×80 мл) и петролейным эфиром (3×50 мл) и сушили в вакууме с получением 2-хлор-N,N-диметил-3-{(E)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиридин-4-карбоксамида (32,3 г, >99% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,07 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,36-5,10 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,54 (д, $J=6,7$ Гц, 6H), 1,49 (с, 9H); m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$), 387,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 4: 4-хлор-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он

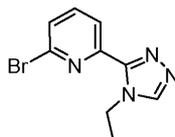


Промежуточное соединение 11

Раствор 2-хлор-N,N-диметил-3-{(E)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил}-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиридин-4-карбоксамида (32,3 г, 83,5 ммоль) в ТГФ (200 мл) охлаждали до 0°C, и добавляли LiBH_4 (1,82 г, 83,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Добавляли NaOMe (165 г, 919 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, и отфильтрованный корж промывали EtOAc (3×200 мл). Объединенный фильтрат концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (300 мл) и промывали H_2O (500 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (2×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Твердое вещество суспендировали в смеси ДХМ (50 мл) и петролейного эфира (120 мл) в течение 30 мин. Твердые вещества собирали фильтрацией. Отфильтрованный корж сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 11 (11,3 г, 56% выход) в виде почти белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,19 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,82 (п, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J=1,2$ Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 1,18 (д, $J=6,7$ Гц, 6H); m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$), 239,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

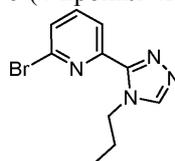
Промежуточное соединение 12: 2-бром-6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин



В колбу загружали N'-[(6-бромпиридин-2-ил)карбонил]-N,N диметилгидразоноформамид (2,0 г, 7,4 ммоль), этиламин (0,5 мл, 333 мг, 7,4 ммоль), уксусную кислоту (3 мл) и MeCN (15 мл, 0,5M). Раствор нагревали в течение 16 ч при 95°C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и H₂O (10 мл). Твердый K₂CO₃ добавляли до тех пор, пока pH водного слоя не составлял pH ~8. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток суспендировали в EtOAc (0,3 мл) и петролейном эфире (3 мл) в течение 5 мин. Твердые вещества собирали фильтрованием, чтобы получить Промежуточное соединение 12 (1,5 г, 80%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,19 (дд, J=7,7, 0,9 Гц, 1H), 7,99-7,90 (м, 1H), 7,79 (дд, J=8,0, 0,9 Гц, 1H), 4,47 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 1,38 (т, J=7,2 Гц, 3H); m/z (APCI+) для (C₉H₉BrN₄), 252,7 (M+H)⁺.

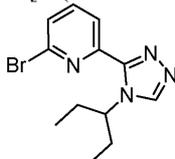
Промежуточное соединение 13: 2-бром-6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин



Смесь из N'-[(6-бромпиридин-2-ил)карбонил]-N,N-диметилгидразоноформамида (1b) (29,0 г, 106,8 ммоль) и пропан-1-амина (31,6 г, 534 ммоль) в MeCN (440 мл) и уксусной кислоты (110 мл) перемешивали при 95°C в течение 16 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества с образованием массы желаемого продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток загружали в H₂O (50 мл) и подщелачивали до pH ~9 1 н. NaOH (~500 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток суспендировали EtOAc (50 мл) в течение 10 мин, и твердое вещество собирали фильтрацией. Отфильтрованный корж промывали петролейным эфиром (2×50 мл) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 13 (21,0 г, 74% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (с, 1H), 8,20 (дд, J=0,7, 7,8 Гц, 1H), 7,98-7,91 (м, 1H), 7,78 (дд, J=0,7, 8,0 Гц, 1H), 4,45-4,36 (м, 2H), 1,77 (сикс, J=7,4 Гц, 2H), 0,87 (т, J=7,4 Гц, 3H); m/z (ЭСИ+) для (C₁₀H₁₁BrN₄), 266,7 (M+H)⁺.

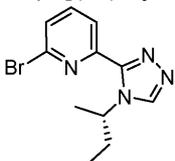
Промежуточное соединение 14: 2-бром-6-[4-(пентан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин



Смесь из N'-[(6-бромпиридин-2-ил)карбонил]-N,N-диметилгидразоноформамида (1b) (3,10 г, 11,4 ммоль) и пентан-3-амина (2,99 г, 34,4 ммоль) в MeCN (24 мл) и уксусной кислоте (6 мл) перемешивали при 95°C в течение 16 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества с образованием массы желаемого продукта. Раствор концентрировали досуха. Остаток загружали в EtOAc (100 мл) и промывали с насыщенным водным NaHCO₃ (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO₂, 1:1 ДХМ/EtOAc) с получением промежуточного соединения 14 (2,3 г, 68% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (с, 1H), 8,16 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,98-7,92 (м, 1H), 7,78 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,01 (тт, J=8,5, 5,8 Гц, 1H), 1,85 (ддт, J=14,1, 8,5, 7,2 Гц, 4H), 0,73 (т, J=7,4 Гц, 6H); m/z (ЭСИ+) для (C₁₂H₁₅BrN₄), 295,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 15: 2-бром-6-{4-[(2S)-бутан-2-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин

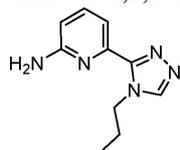


Смесь из N'-[(6-бромпиридин-2-ил)карбонил]-N,N-диметилгидразоноформамида (1b) (4,40 г, 16,2 ммоль) и (2S)-бутан-2-амина (1,25 г, 17,0 ммоль) в MeCN (100 мл) и уксусной кислоте (25 мл) перемешивали

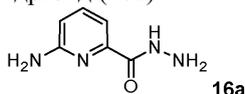
вали при 90°C в течение 16 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Раствор концентрировали досуха. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и Na₂CO₃ (50 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (2×30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (120 г SiO₂, 1-5% MeOH/EtOAc) с получением промежуточного соединения 15 (3,0 г, 66% выход) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,33 (с, 1H), 8,30 (дд, J=7,8, 0,9 Гц, 1H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,53 (дд, J=7,9, 0,9 Гц, 1H), 5,42 (г, J=6,9 Гц, 1H), 1,87 (дкв, J=30,1, 14,1, 7,2 Гц, 2H), 1,56 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H); m/z (ЭСИ⁺) для (C₁₁H₁₃BrN₄), 282,8 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 16: 6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-амин



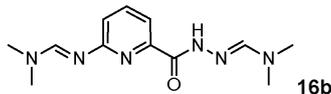
Стадия 1: 6-аминопиридин-2-карбогидразид (16a)



К раствору метил 6-аминопиридин-2-карбоксилата (100 г, 657 ммоль) в MeOH (1,0L) добавляли N₂H₄·H₂O (69,7 г, 1,18 моль). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 5 ч. Образовалось значительное количество белого осадка. ТСХ анализ (1:10 MeOH/ДХМ) показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь фильтровали. Отфильтрованный корж промывали EtOAc (3×100 мл) и сушили в вакууме с получением 6-аминопиридин-2-карбогидразида (95,4 г, 95% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,11 (с, 1H), 7,53-7,46 (м, 1H), 7,08 (дд, J=7,3, 0,9 Гц, 1H), 6,58 (дд, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,45 (д, J=4,7 Гц, 2H); m/z (ЭСИ) для (C₆H₈N₄O), 152,8 (M+H)⁺.

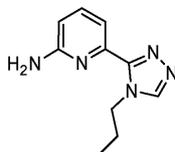
Стадия 2: N[']-(6-{{(2E)-2-[(диметиламино)метилен]гидразинкарбонил} пиридин-2-ил)-N,N-диметилметанимидаид (16b)



Смесь из 6-аминопиридин-2-карбогидразида (95,4 г, 627 ммоль) в N,N-диметилдиметоксиметиламин (500 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч. ТСХ анализ (1:10 MeOH/ДХМ) показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток суспендировали в смеси из EtOAc (100 мл) и петролейного эфира (200 мл) при 15°C в течение 5 мин. Твердые вещества собирали фильтрованием, и отфильтрованный корж сушили в вакууме с получением N[']-(6-{{(2E)-2-[(диметиламино)метилен]гидразинкарбонил} пиридин-2-ил)-N,N-диметилметанимидаид (156 г, 95% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,94 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,77 (дд, J=7,4, 0,9 Гц, 1H), 7,69-7,62 (м, 1H), 7,03 (дд, J=8,1, 0,9 Гц, 1H), 3,11 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,95 (с, 6H); m/z (ЭСИ) для (C₁₂H₁₈N₆O), 263,0 (M+H)⁺.

Стадия 3: 6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-амин

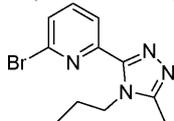


Промежуточное соединение 16

К раствору N[']-(6-{{(2E)-2-[(диметиламино)метилен]гидразинкарбонил} пиридин-2-ил)-N,N-диметилметанимидаид (100 г, 381 ммоль) в PhMe (800 мл) добавляли пропан-1-амин (113 г, 1,91 моль) и уксусную кислоту (160 г, 2,67 моль). Смесь перемешивали при 90-100°C (внутренняя) в течение 24 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь доводили до pH ~10-11, добавляя 50% водный NaOH и потом промывали H₂O. Водный слой экстрагировали 5:1 ДХМ/ТГФ (3×). Объединенные органические слои концентрировали досуха. Остаток концентрировали EtOAc (3×). Твердые вещества суспендировали в 1:2 EtOAc/гептаны в течение 30 мин. Твердые вещества собирали фильтрацией. Отфильтрованный корж сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 16 (25,6 г, 76% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,57 (с, 1H), 7,53 - 7,47 (м, 1H), 7,22 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,15 (с, 2H), 4,48 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,67 (г, J=7,4 Гц, 2H), 0,81 (т, J=7,4 Гц, 3H); m/z (ЭСИ) для (C₁₀H₁₃N₅), 204,2 (M+H)⁺.

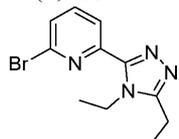
Промежуточное соединение 17: 2-бром-6-(5-метил-4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин



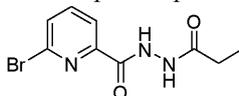
Это преобразование проводилось 5 параллельными партиями. Пиридин (20,0 мл) охлаждали на ледяной бане до 0°C. ТФО (950 мг, 8,33 ммоль), пропан-1-амин (1,48 г, 25,0 ммоль), и 2-бром-6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин (Промежуточное соединение 4) (2,00 г, 8,33 ммоль) добавляли последовательно. Смесь герметично закрывали и перемешивали при 100°C в течение 3,5 дней с добавлением дополнительного количества пропан-1-амина (1,48 г, 25,0 ммоль) к реакционной смеси через 1,5 и 2,5 дня, соответственно. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества с образованием массы желаемого продукта. Параллельные реакции объединяли и концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO₂, 0-100% EtOAc/петролейный эфир). Желаемые фракции повторно очищали препаративной ВЭЖХ с колонкой YMC Triart C18 (250×50 мм, размер частиц 7 мкм), которую элюировали 30-70% MeCN/H₂O (+0,225% муравьиной кислоты) со скоростью потока 25 мл/мин. Желаемые фракции подщелачивали добавлением насыщенного водного NaHCO₃ до pH ~8. Раствор концентрировали для удаления MeCN и потом экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 17 (6,11 г, 52% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,31-8,24 (м, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,51-7,47 (м, 1H), 4,40-4,32 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,86-1,74 (м, 2H), 1,00 (тд, J=7,4, 2,9 Гц, 3H). m/z (ЭСИ+) для (C₁₁H₁₃BrN₄), 282,9 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 18: 2-бром-6-(4,5-диэтил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин



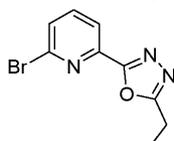
Стадия 1: 6-бром-N'-пропаноилпиридин-2-карбогидразид



К перемешиваемой смеси из 6-бромпиридин-2-карбогидразида (промежуточное соединение 1а) (3,00 г, 13,9 ммоль) в ДХМ (46,3 мл) при 0°C добавляли ТЕА (2,11 г, 20,8 ммоль) и пропаноилхлорид (1,35 г, 15,7 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, и потом при 20°C в течение 16 ч. ТСХ анализ (1:1 EtOAc/петролейный эфир) показал оставшийся исходный материал. Смесь охлаждали до 0°C, и добавляли дополнительно ТЕА (2,11 г, 20,8 ммоль) и пропаноилхлорид (1,45 г, 15,7 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин и потом при 20°C в течение 16 ч. ТСХ анализ (1:1 EtOAc/петролейный эфир) показал расходование исходного вещества. Реакцию гасили путем добавления H₂O (60 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (80 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал суспендировали в EtOAc (10 мл) и петролейном эфире (30 мл) в течение 10 мин при 20°C. Твердые вещества собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением 6-бром-N'-пропаноилпиридин-2-карбогидразида (3,0 г, 79% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,96 (ш.д., J=5,4 Гц, 1H), 8,36 (ш.д., J=5,4 Гц, 1H), 8,10 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,47-7,70 (м, 1H), 7,65 (дд, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 2,38 (кв., J=7,6 Гц, 2H), 1,25 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Стадия 2: 2-бром-6-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин

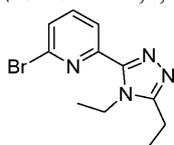


К перемешиваемому раствору 6-бром-N'-пропаноилпиридин-2-карбогидразида (3,00 г, 11,0 ммоль) в ДХМ (50,0 мл) и MeCN (50,0 мл) добавляли ТЕА (6,69 г, 66,2 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорид (2,31 г, 12,1 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 60 ч. ТСХ анализ (EtOAc) показал расходование исходного вещества. Смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в H₂O (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал суспендировали в EtOAc (3 мл) и петролейном эфире (6 мл) при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Твердые вещества собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением 2-бром-6-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридина (1,34 г, 48% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (дд, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,80-7,68 (м, 1H), 7,64 (дд, J=8,0, 0,9 Гц, 1H),

3,00 (кв., J=7,6 Гц, 2H), 1,46 (т, J=7,6 Гц, 3H). m/z (ЭСИ+) для (C₉H₈BrN₃O), 256,0 (M+H)⁺.

Стадия 3: 2-бром-6-(4,5-диэтил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин

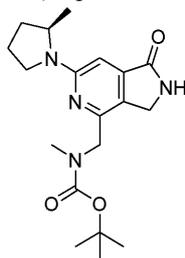


Промежуточное соединение 18

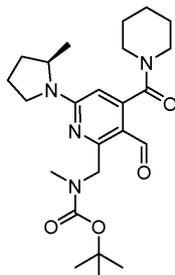
Пиридин (8,0 мл) охлаждали на ледяной бане до 0°C. ТФО (301 мг, 2,64 ммоль), 2-бром-6-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин (670 мг, 2,64 ммоль) и этиламин (476 мг, 10,5 ммоль) добавляли последовательно. Смесь перемешивали при 95°C в течение 20 ч, и потом при 100°C в течение 7 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO₂, 1:10 MeOH/EtOAc) с получением промежуточного соединения 18 (500 мг, 67% выход) в виде желтой смолы.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (дд, J=7,8, 0,9 Гц, 1H), 7,71-7,62 (м, 1H), 7,61-7,37 (м, 1H), 4,47 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 2,84 (кв., J=7,6 Гц, 2H), 1,57-1,34 (м, 6H). m/z (ЭСИ+) для (C₁₁H₁₃BrN₄), 280,7 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 19: трет-бутил метил({6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамат



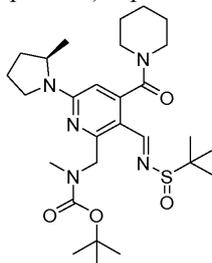
Стадия 1: трет-бутил ({3-формил-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-ил}метил)метилкарбамат



Раствор 2-хлор-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-3-карбальдегида (промежуточное соединение 10b) (600 мг, 1,79 ммоль) и PdCl₂(dppf) (261 мг, 0,357 ммоль) в 1,4-диоксане (25,0 мл) барботировали N₂ в течение 5 мин и потом нагревали до 80°C. Раствор {[трет-бутоксикарбонил}(метил)амино]метил}(хлоридо)цинка (0,158M в ТГФ, 39,6 мл) добавляли при 80°C, и смесь перемешивали в течение дополнительных 35 мин при той же температуре. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества с образованием массы желаемого продукта. Смесь охлаждали до 30°C и фильтровали через целит. Отфильтрованный корж промывали ДХМ (5×10 мл), и фильтрат концентрировали досуха. Остаток объединяли с неочищенным материалом, полученным в ходе параллельной реакции, идентичным образом со 100 мг 2-хлор-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-3-карбальдегида. Смесь очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO₂, 1:1 EtOAc/петролейный эфир) с получением трет-бутил ({3-формил-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-ил}метил)метилкарбамата (900 мг, 97% выход) в виде желтой смолы.

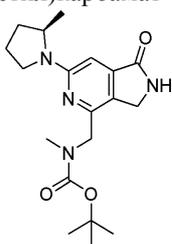
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,84 (с, 1H), 6,40-6,06 (м, 1H), 4,91-4,45 (м, 2H), 4,52-3,92 (м, 1H), 3,69-3,47 (м, 3H), 3,21-3,00 (м, 2H), 2,98-2,84 (м, 3H), 2,22-1,82 (м, 3H), 1,83-1,66 (м, 1H), 1,59 (с, 4H), 1,41 (с, 7H), 1,19 (д, J=18,2 Гц, 8H). m/z (ЭСИ+) для (C₂₄H₃₆N₄O₄), 445,4 (M+H)⁺.

Стадия 2: трет-бутил метил{[3-{(E)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил}-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-ил]метил}карбамат



Смесь из трет-бутил ({3-формил-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-ил}метил)метилкарбамата (1,40 г, 3,15 ммоль), титана(IV) этоксида (1,44 г, 6,30 ммоль), и (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамида (573 мг, 4,72 ммоль) в ТГФ (50,0 мл) перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительные партии титана(IV) этоксида (359 мг, 1,57 ммоль) и (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамида (115 мг, 0,945 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение дополнительных 20 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества с образованием массы желаемого продукта. Реакцию гасили насыщенным водным Na₂CO₃ (150 мл) и разбавляли ДХМ (100 мл). Смесь фильтровали через целит, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил метил{[3-{(E)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил}-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-ил]метил}карбамата (1,7 г, >99% выход) в виде желтого твердого вещества, m/z (ЭСИ+) для (C₂₈H₄₅N₅O₄S), 548,5 (M+H)⁺.

Стадия 3: трет-бутил метил{[6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-4-ил}метил}карбамат

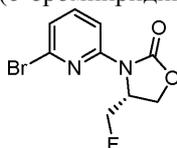


Промежуточное соединение 19

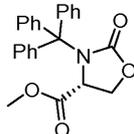
К раствору трет-бутил метил{[3-{(E)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил}-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-4-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-ил]метил}карбамата (1,72 г, 3,41 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) при 0°C добавляли LiBH₄ (68,6 мг, 3,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. ТСХ анализ показал расходование исходного вещества. Смесь нагревали до температуры окружающей среды, и добавляли раствор NaOMe (30% в MeOH, 6,24 г, 34,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч. РХ-МС анализ показал образование желаемой массы продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в EtOAc (40 мл) и промывали H₂O (40 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO₂, EtOAc) с получением промежуточного соединения 19 (750 мг, 66% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,04-6,79 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,56-4,43 (м, 2H), 4,43-4,33 (м, 2H), 4,27-4,16 (м, 1H), 3,58 (ддд, J=2,5, 7,3, 10,0 Гц, 1H), 3,45-3,30 (м, 1H), 3,01-2,91 (м, 3H), 2,17-1,96 (м, 3H), 1,80-1,72 (м, 1H), 1,53-1,37 (м, 9H), 1,26-1,23 (м, 3H); m/z (ЭСИ+) для (C₁₉H₂₈N₄O₃), 361,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 20: (4R)-3-(6-бромпиридин-2-ил)-4-(фторметил)-1,3-оксазолидин-2-он



Стадия 1: метил (4R)-2-оксо-3-(трифенилметил)-1,3-оксазолидин-4-карбоксилат

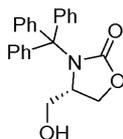


Раствор метил N-(трифенилметил)-D-серината (90,0 г, 249 ммоль) и ТЕА (69,8 г, 690 ммоль) в PhMe (1,8 л) добавляли по каплям к раствору трифосгена (69,8 г, 41,5 ммоль) в PhMe (300 мл) в атмосфере N₂, поддерживая температуру от -5 до 10°C (внутренняя). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. ТСХ анализ (1:2 EtOAc/петролейный эфир) показал расходование исходного вещества. Реакцию гасили путем добавления по каплям 1 н. HCl (600 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли. Водный слой подщелачивали до pH ~8-9 путем добавления 2 н. NaOH и потом экстрагировали ДХМ/PhMe (1:5, 1,5 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaHCO₃ (500 мл) и насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Твердые вещества суспендировали в EtOAc/петролейном эфире (1:3, 400 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в вакууме, получая метил (4R)-2-оксо-3-(трифенилметил)-1,3-оксазолидин-4-карбоксилата (71 г, 74% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38-7,27 (м, 15H), 4,61-4,50 (м, 1H), 4,50-4,38 (м, 1H), 4,21 (дд, J=3,3,

8,9 Гц, 1H), 3,49 (с, 3H).

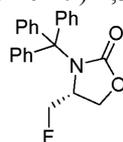
Стадия 2: (4S)-4-(гидроксиметил)-3-(трифенилметил)-1,3-оксазолидин-2-он



Раствор метил (4R)-2-оксо-3-(трифенилметил)-1,3-оксазолидин-4-карбоксилата (158 г, 409 ммоль) в ТГФ (2,4 л) охлаждали до -65°C (внутренняя), и порциями добавляли LiAlH_4 (18,6 г, 490 ммоль), поддерживая температуру ниже -60°C (внутренняя). Смесь перемешивали при -10°C (внутренняя) в течение 1,5 ч. ТСХ анализ (1:2 EtOAc/петролейный эфир) показал расходование исходного вещества. Смесь гасили осторожным добавлением $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ до тех пор, пока выделение газа больше не наблюдалось. Суспензию фильтровали через слой целита. Отфильтрованный корж суспендировали в EtOAc (500 мл), перемешивали в течение 10 мин, и потом фильтровали. Этот процесс повторялся 3 раза. Объединенный фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (660 г SiO_2 , 0-80% EtOAc/петролейного эфира) с получением (4S)-4-(гидроксиметил)-3-(трифенилметил)-1,3-оксазолидин-2-она (29,9 г, 20% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,31-7,10 (м, 15H), 4,36-4,12 (м, 2H), 3,73-3,58 (м, 1H), 3,22-2,94 (м, 2H).

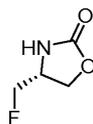
Стадия 3: (4R)-4-(фторметил)-3-(трифенилметил)-1,3-оксазолидин-2-он



Раствор (4S)-4-(гидроксиметил)-3-(трифенилметил)-1,3-оксазолидин-2-она (29,9 г, 83,3 ммоль) и ТЕА (75,9 г, 750 ммоль) в MeCN (400 мл) охлаждали с помощью бани с ледяной водой до 0°C (внутренняя), и медленно добавляли нонафторбутансульфонилфторид (75,5 г, 250 ммоль), поддерживая температуру реакции на уровне $5-10^{\circ}\text{C}$ (внутренняя). Раствор перемешивали при 0°C (внутренняя) в течение 5 мин. ТСХ анализ (1:2 EtOAc/петролейный эфир) показал расходование исходного вещества. Триэтиламина тригидрофторид (40,3 г, 250 ммоль) добавляли по каплям, и раствор перемешивали при $5-10^{\circ}\text{C}$ (внутренняя) в течение 2 ч. Смесь распределяли между EtOAc (200 мл) и H_2O (200 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (200 мл). Объединенные органические слои промывали с насыщенным водным NaHCO_3 (200 мл) и насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток суспендировали петролейным эфиром (200 мл) и EtOAc (100 мл) в течение 2 ч. при температуре окружающей среды, и твердые вещества собирали фильтрованием. Фильтрат концентрировали досуха и очищали флэш-хроматографией (80 г SiO_2 , 30-50% EtOAc/петролейном эфире). Желаемые фракции концентрировали досуха и объединяли с предварительно выделенным осадком на фильтре, чтобы получить (4R)-4-(фторметил)-3-(трифенилметил)-1,3-оксазолидин-2-он (26,7 г, 89% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,39-7,22 (м, 15H), 4,54-4,46 (м, 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 4,08-3,82 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -231,64 (с, 1F).

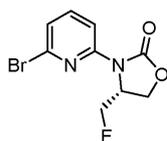
Стадия 4: (4R)-4-(фторметил)-1,3-оксазолидин-2-он



Суспензию из (4R)-4-(фторметил)-3-(трифенилметил)-1,3-оксазолидин-2-она (26,7 г, 74,0 ммоль) в ДХМ (90,0 мл) охлаждали до 0°C (внутренняя) и по каплям обрабатывали ТФО (90,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (200 мл), и раствор охлаждали до 0°C (внутренняя) на бане с ледяной водой. Смесь подщелачивали концентрированным водным NH_4OH до pH ~ 9 , поддерживая внутреннюю температуру на уровне $5-15^{\circ}\text{C}$ (внутренняя). Смесь сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали через слой целита. Отфильтрованный корж промывали ДХМ. Объединенный фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (80 г SiO_2 , EtOAc) с получением (4R)-4-(фторметил)-3-(трифенилметил)-1,3-оксазолидин-2-она (3,86 г, 44% выход) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,41 (ш.с., 1H), 4,57-4,44 (м, 2H), 4,42-4,31 (м, 1H), 4,29-4,23 (м, 1H), 4,22-4,10 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -229,49 (с, 1F).

Стадия 5: (4R)-3-(6-бромпиридин-2-ил)-4-(фторметил)-1,3-оксазолидин-2-он



Промежуточное соединение 20

Смесь из (4R)-4-(фторметил)-3-(трифенилметил)-1,3-оксазолидин-2-она (4,70 г, 39,5 ммоль), 2,6-дибромпиридина (14,5 г, 61,2 ммоль), и Cs_2CO_3 (32,1 г, 98,7 ммоль) в 1,4-диоксане (250,0 мл) барботировали N_2 в течение 2 мин. Добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (886 мг, 3,95 ммоль) и Xantphos (2,74 г, 4,74 ммоль), и смесь барботировали N_2 . Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Отфильтрованный корж промывали EtOAc (5×30 мл). Объединенный фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (330 г SiO_2 , 0-30% EtOAc /петролейного эфира) с получением промежуточного соединения 20 (3,72 г, 34% выход) в виде белого твердого вещества.

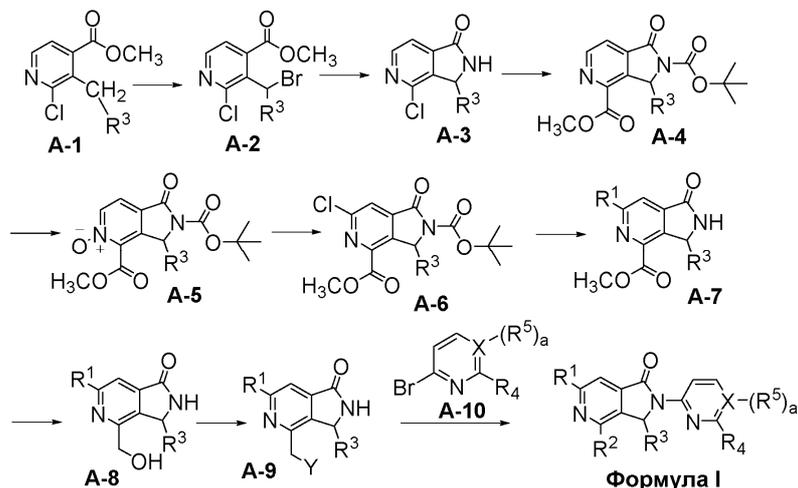
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (дд, $J=8,3, 0,7$ Гц, 1H), 7,75-7,49 (м, 1H), 7,26 (дд, $J=7,6, 0,7$ Гц, 1H), 5,12-4,98 (м, 1H), 4,96-4,61 (м, 2H), 4,60-4,48 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -237,04; m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_9\text{H}_8\text{BrFN}_2\text{O}_2$), 276,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = +97,3^\circ$ ($c=1,0$, MeOH).

Примеры.

Общие способы.

Если не указано иное, переменные на схемах имеют такие же значения, как определено в настоящем документе. Упомянутые в настоящем документе амины могут представлять собой защищенные амины, защита которых снимается в стандартных условиях, известных в данной области.

Способ А.



Формула I

Способ А относится к одной синтетической последовательности для получения соединений формулы I, как показано выше. Что касается способа А, на первой стадии бромирование соединения формулы A-1 (например, этил 2-хлор-3-метилизоникотинат) (J. Med. Chem., 47 (25), 6363-6372; 2004) с использованием N-бромсукцинимид дает соединение формулы A-2. На этой стадии заместитель R^3 должен быть представлен той же группой, что и в конечном продукте формулы I или его защищенном варианте. На следующей стадии, соединение формулы A-2 подвергается аммонолизу с аммиаком с образованием соединения 4-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она, соединения формулы A-3. Соединение формулы A-3 потом подвергается карбонилированию хлорида с использованием монооксида углерода и метанола при палладиевом катализе с последующей защитой с получением сложного эфира формулы A-4. На следующей стадии, образование N-оксида соединения формулы A-4 в образовании (перекись водорода-мочевина) с последующим хлорированием соединения формулы A-5 с использованием оксихлорида фосфора дает хлорид формулы A-6. Затем за снятием защитной группы карбамата формулы A-6 следует реакция хлорида с R^1 (например, амином) следует реакция хлорида с A-7 (например, аминопиридина). Во время этой стадии заместитель R^1 должен быть представлен той же группой, что и в конечном продукте Формулы I, или его защищенном варианте. На следующей стадии, восстановление сложноэфирной функциональности в формуле A-7 дает спирт формулы A-8. Активация спиртовой функциональной группы формулы A-8, в виде мезилата (A-9, $\text{Y}=\text{OSO}_2\text{CH}_3$) с последующей активацией или:

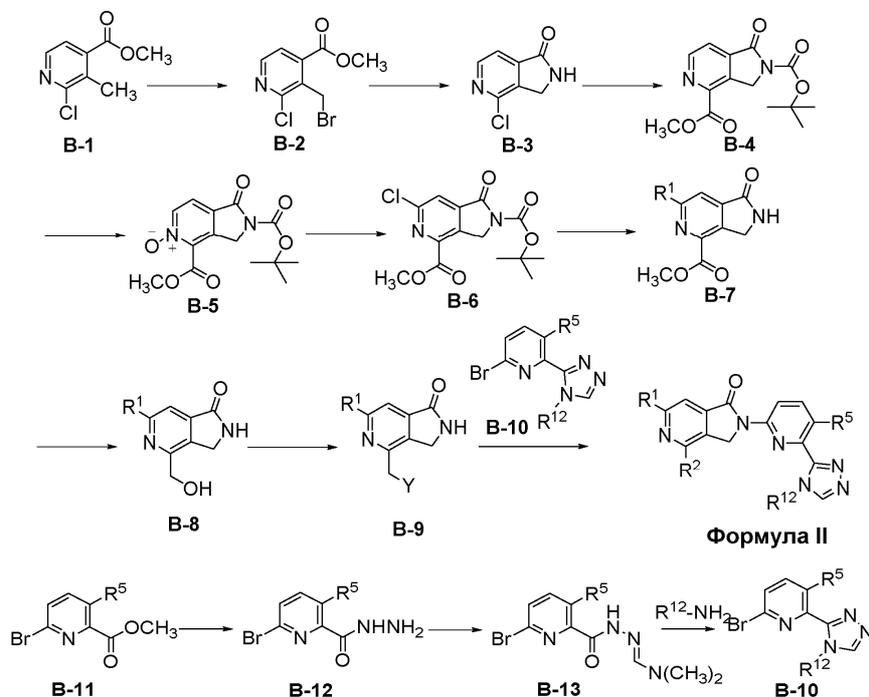
i) азидированием (A-9, $\text{Y}=\text{N}_3$) и восстановление азидной функциональности в стандартных условиях с получением первичных аминов (формула A-9, $\text{Y}=\text{NH}_2$); или же

ii) прямым замещением мезилата (формула A-9, $\text{Y}=\text{OSO}_2\text{CH}_3$) первичными аминами с получением соответствующих вторичных аминов (формула A-9, $\text{Y}=\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, R^8 и $\text{R}^9=\text{H}$ и/или алкил), с получением соединения формулы A-9.

За защитой функциональной аминогруппы в виде соответствующего трет-бутилкарбамата формулы

A-9 ($Y=N(R^8)Coc$, $R^8=H$ или алкил) следует связывание с бромпиридином формулы A-10 при катализе палладием или медью для получения защищенных пирроло[3,4-с]пиридин-1-онов ($R^2=CH_2N(R^8)Coc$, $R^8=H$ или алкил). Во время этой стадии заместители R^4 и $(R^5)_a$ формулы A-10 должны быть представлены той же группой, которая требуется в конечном продукте формулы I, или его защищенном варианте. Затем снятие защиты с карбаматной защитной группы в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-они формулы I ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 и $R^9=H$ и/или алкил).

Способ В.



Способ В относится к одной синтетической последовательности для получения соединений формулы II, как показано выше. Что касается способа В, на первой стадии бензильного бромирования соединения формулы B-1 (например, этил 2-хлор-3-метилизоникотината) (*J. of Med. Chem.*, 47(25), 6363-6372; 2004) с использованием N-бромсукцинимидом дает соединения формулы B-2. На следующей стадии, соединение формулы B-2 подвергается аммонолизу с образованием соединения 4-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она, соединения формулы B-3. Соединение формулы B-3 подвергается карбонилированию хлорида с использованием монооксида углерода и метанола при палладиевом катализе с последующей защитой с получением сложного эфира формулы B-4. На следующей стадии, образование N-оксида соединения формулы B-4 в стандартных условиях (перекись водорода-мочевина) с последующим хлорированием соединения формулы B-5 использованием оксихлорида фосфора дает хлорид формулы B-6. Затем за снятием защиты с карбаматзащитной группы соединения формулы B-6 следует реакция хлорида с R^1 (например, амином) с получением соединения формулы B-7. На этой стадии заместитель R^1 должен быть представлен той же группой, что и в конечном продукте формулы формулы II, или его защищенном варианте. На следующей стадии, восстановление сложноэфирной функциональности формулы B-7 дает спиртовое соединение формулы B-8. Активация спиртовой функциональной группы формулы B-8, в виде мезилата (B-9, $Y=OSO_2CH_3$) с последующей либо:

i) азидированием (B-9, $Y=N_3$) и восстановлением азидной функциональности в стандартных условиях с получением первичных аминов (формула B-9, $Y=NH_2$); или же
ii) прямым замещением мезилата (формула B-9, $Y=OSO_2CH_3$) первичными аминами с получением соответствующих вторичных аминов (формула B-9, $Y=N(R^8)(R^9)$, R^8 и $R^9=H$ и/или алкил), с получением соединения формулы B-9.

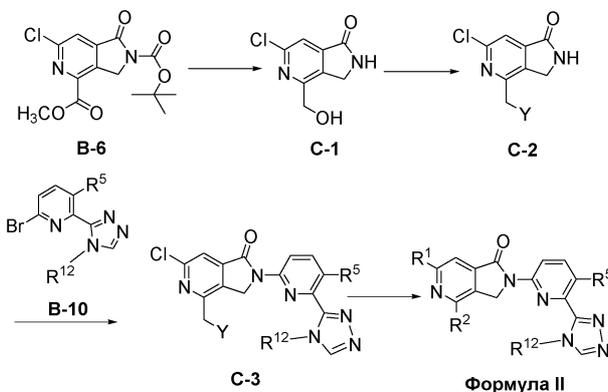
За защитой amino-функциональной группы в виде соответствующего трет-бутил карбамата формулы B-9 ($Y=N(R^8)Coc$, $R^8=H$ или алкил) следует связывание с бромпиридином формулы B-10 при катализе палладием или медью, для получения защищенных пирроло[3,4-с]пиридин-1-онов ($R^2=CH_2N(R^8)Coc$, $R^8=H$ и/или алкил). На этой стадии заместители R^5 и R^{12} формулы B-10 должны быть представлены той же группой, которая желательна в конечном продукте, формула II, или должны быть представлены той же группой, которая желательна в конечном продукте.

Затем снятие защиты с карбаматной защитной группы в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-оны формула II ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 и $R^9=H$ и/или алкил).

Получение соединения формулы B-10 можно осуществить гидразиолизом бромпиридинового сложного эфира формулы B-11 (*J. of Med. Chem.*, 60(2), 722-748; 2017) с образованием соединения формулы B-12. Во время этой стадии заместитель R^5 формулы B-11 должен быть представлен той же группой,

пой, которая желательна в конечном продукте Формулы II или его защищенном варианте. Затем реакция гидразида формулы В-12 с диметилформамид диметилацеталем дает соединение формулы В-13. Конденсация соединения формулы В-13 с амином (например, $R^{12}\text{-NH}_2$) дает триазол формулы В-10. На этой стадии заместитель R^{12} амина должен быть представлен той же группой, что и в конечном продукте Формулы II или его защищенном варианте.

Способ С.



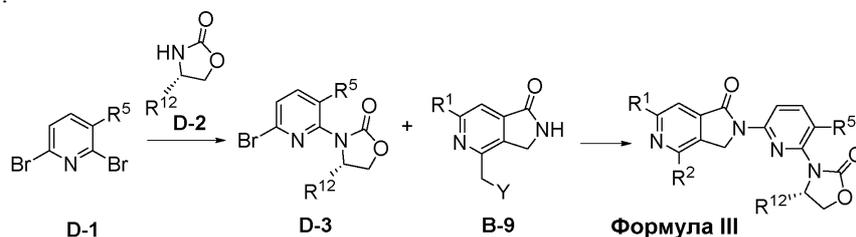
Способ С относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы II, как показано выше. Ссылаясь на Способ С, на первой стадии, восстановление сложноэфирной функциональности соединения формулы В-6 дает спиртовое соединение формулы С-1. Затем активация спиртовой функциональной группы формулы С-1 в виде мезилата (С-2, $Y=\text{OSO}_2\text{CH}_3$) сопровождалась либо:

i) азидированием (С-2, $Y=\text{N}_3$) и восстановлением азидной функциональности в стандартных условиях с получением первичных аминов (формула С-2, $Y=\text{NH}_2$); или же

ii) прямым замещением мезилата (формула С-2, $Y=\text{OSO}_2\text{CH}_3$) первичными аминами с получением соответствующих вторичных аминов (формула С-2, $Y=\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, R^8 и $\text{R}^9=\text{H}$ и/или алкил), с получением соединения формулы С-2.

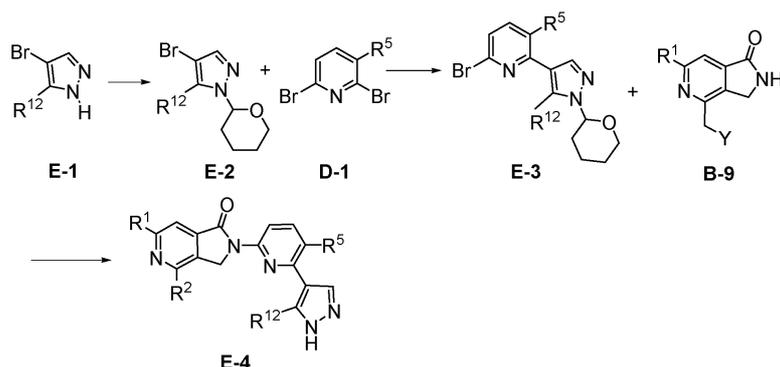
Защита amino-функциональной группы, поскольку соответствующий трет-бутилкарбамат дает С-2 ($Y=\text{N}(\text{R}^8)\text{Boc}$, $\text{R}^8=\text{H}$ или алкил, с последующим связыванием с бромпиридином формулы В-10 при катализе палладием или медью с получением обеспечивают защищенные пирроло[3,4-с]пиридин-1-оны формулы С-3 ($\text{R}^2=\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)\text{Boc}$, $\text{R}^8=\text{H}$ или алкил). На этой стадии заместители R^5 и R^{12} формулы В-10 должны быть представлены той же группой, которая желательна в конечном продукте, Формуле II или его защищенном варианте. Затем опосредованное палладием или медью перекрестное сочетание формулы С-3 с аминами, защищенными аминами или алкилтрифторборатами/боронатыми кислотами/боронатами/цинккатами или алкенилбороновыми эфирами с последующим восстановлением или циклопропанированием и последующим снятием защиты с карбаматной защитной группы дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-оны формулы II ($\text{R}^2=\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, R^8 и $\text{R}^9=\text{H}$ и/или алкил, заместитель R^1 должен быть представлен таким же фрагментом, как это желаемо в конечном продукте, Формула II, или его защищенном варианте).

Способ D.



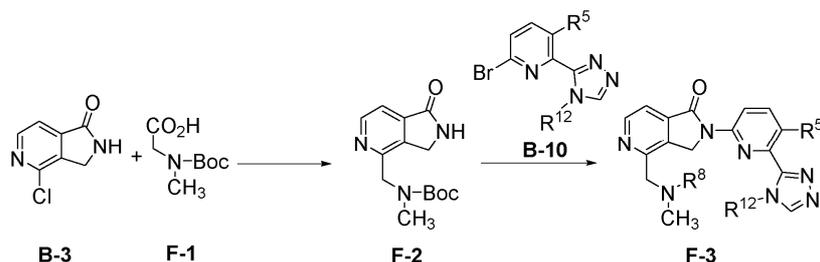
Способ D относится к синтетической последовательности получения соединений формулы III, как показано выше. Что касается способа D, на первой стадии сочетание 2,6-дибромпиридина формулы D-1 с оксазолидиноном формулы D-2 при палладиевом катализе дает бромпиридин формулы D-3. На этой стадии заместитель R^5 формулы D-1 и заместитель R^{12} формулы D-2 должны быть представлены одним и тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте формулы III или его защищенном варианте. Затем сочетание соединения формулы D-3 с соединением формулы В-9 ($Y=\text{N}(\text{R}^8)\text{Boc}$, $\text{R}^8=\text{H}$ или алкил) при палладиевом или медном катализе дает защищенный пирроло[3,4-с]пиридин-1-оны ($\text{R}^2=\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)\text{Boc}$, $\text{R}^8=\text{H}$ или алкил, заместитель R^1 должен быть представлен тем же фрагментом, что и желательный в конечном продукте, формула III, или его защищенный вариант). На следующей стадии снятие защиты с карбаматной защитной группы в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-оны Формулы III ($\text{R}^2=\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)\text{Boc}$, R^8 и $\text{R}^9=\text{H}$ и/или алкил).

Способ Е.



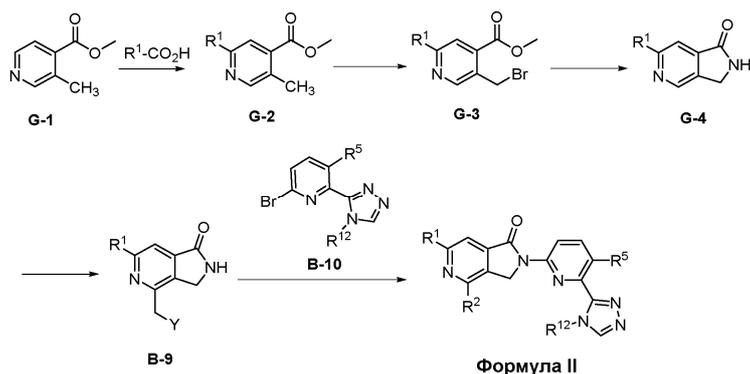
Способ Е относится к синтетической последовательности получения соединений формулы E-4, как показано выше. Что касается способа Е, на первой стадии защита соединения формулы E-1 (например, 4-бром-5-изопропил-1H-пиразола), тетрагидропиранильной (THP) группой дает пиразол формулы E-2. Во время этой стадии заместитель R¹² формулы E-1 должен быть представлен той же группой, которая требуется в конечном продукте формулы E-4 или его защищенном варианте. Затем формула E-2 сочетается с 2,6-дибромпиридином формулы D-1 (например, R⁵=H или F) с получением бромпиридина формулы E-3. На этой стадии заместитель R⁵ формулы D-1 должен быть представлен той же группой, что и в конечном продукте формулы E-4 или ее защищенном варианте. На следующем этапе сочетание формулы E-3 с соединением формулы B-9 (Y=N(R⁸)Boc, R⁸=H или алкил) при палладиевом или медном катализе дает защищенный пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы E-4 (R²=CH₂N(R⁸)Boc, R⁸=H или алкил). На этой стадии заместитель R¹ формулы B-9 и заместитель R⁵ формулы E-3 должны быть представлены одним и тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте формулы E-4 или его защищенном варианте. Затем снятие защиты с защищенного пирроло[3,4-с]пиридин-1-она в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-оны формулы E-4 (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹), R⁸ и R⁹=H и/или алкил).

Способ F.



Способ F относится к синтетической последовательности получения соединений формулы F-3, как показано выше. Ссылаясь на способ F, на первой стадии связывание соединения формулы B-3 в условиях фотоокислительного катализа (Zuo, et al., "Merging photoredox with nickel catalysis: Coupling of α -carboxyl sp³-carbons with aryl halides", Science 2014,345, 437-440) с использованием саркозина (F-1), в качестве источника аминоалкильного радикала дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы F-2. Затем сочетание соединения формулы F-2 с бромпиридиновым соединением формулы B-10, при палладиевом или медном катализе дает защищенный пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы F-3 (R⁸=Boc). На этой стадии заместители R⁵ и R¹² формулы B-10 должны быть представлены той же группой, которая требуется в конечном продукте, формуле F-3, или его защищенный вариант. На следующей стадии снятие защиты с карбаматной защитной группы в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы F-3 при этом R⁸=H.

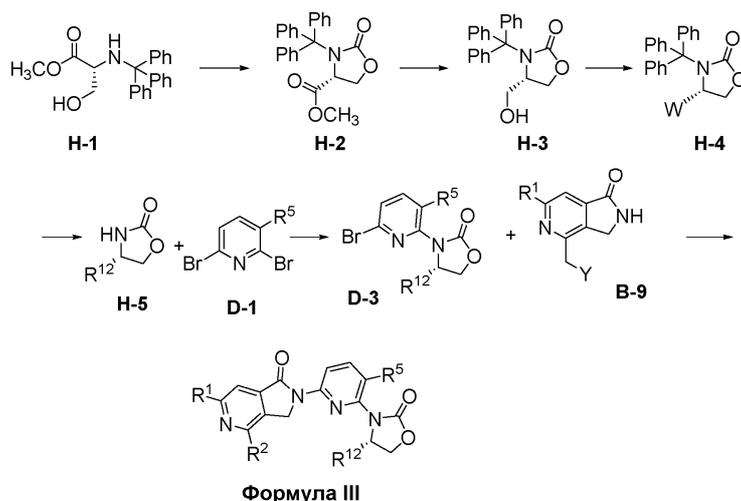
Способ G.



Способ G относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы II,

как показано выше. Ссылаясь на Способ G, на первой стадии реакция нуклеофильного радикального замещения соединения формулы G-1 (например, метил 3-метилизоникотината) карбоновой кислотой (например, R^1CO_2H) в условиях окислительного декарбоксилирования с нитратом серебра и окислительным агентом (персульфат аммония) обеспечивает сложный эфир формулы G-2. Во время этой стадии заместитель R^1 карбоновой кислоты должен быть представлен той же группой, которая требуется в конечном продукте формулы II или его защищенном варианте. Затем бромирование с использованием N-бромсукцинимидом дает бромид формулы G-3. На следующей стадии аммонолиз бромида формулы G-3 аммиаком дает 2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы G-4. Далее, декарбоксилатное радикальное замещение N-Вос-защищенной аминокислоты в окислительных условиях дает бензиловый амин формулы B-9 ($Y=N(R^8)Вос$, $R^8=H$ или алкил). На следующей стадии сочетание с бромпиридином формулы B-10 при палладиевом или медном катализе дает защищенные пирроло[3,4-с]пиридин-1-оны формулы II ($R^2=CH_2N(R^8)Вос$, $R^8=H$ или алкил). Затем снятие защиты с карбаматной защитной группы в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-оны Формула II ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 и $R^9=H$ и/или алкил).

Способ H.



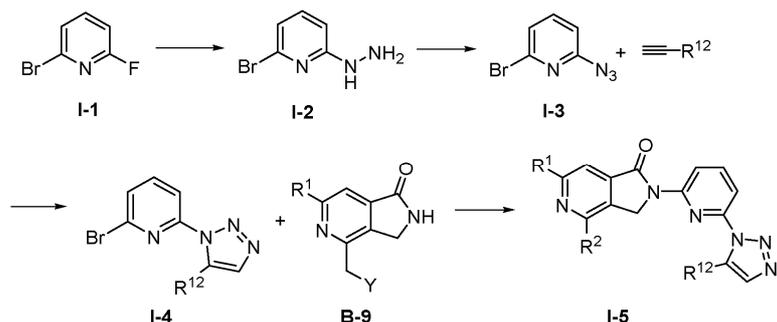
Способ H относится к синтетической последовательности получения соединений формулы III, как показано выше. Что касается способа H, на первой стадии оксазолидинон формулы H-2 получают циклизацией метилтретил-D-серината формулы H-1 с использованием трифосгена. Затем восстановление сложного эфира формулы H-2 дает спирт формулы H-3. На следующем этапе либо:

(i) дезоксифторирование соединения формулы H-3 дает соединение формулы H-4 ($W=$ фторалкил, например, CH_2F); или

(ii) окисление спирта формулы H-3 до альдегида формулы H-4 ($W=CHO$) с последующим дифторметилированием дает соединение формулы H-4 ($W=CHF_2$).

Затем снятие защиты с N-третильной группы формулы H-4 с последующим сочетанием соответствующего оксазолидинона формулы H-5 с 2,6-дибромпиридином формулы D-1 дает бромпиридин формулы D-3. Во время этой стадии заместитель R^5 формулы D-1, в которой заместитель R^{12} формулы H-5, должен быть представлен тем же фрагментом, что и желательный в конечном продукте Формулы III или его защищенном варианте. Затем связывание соединения формулы D-3 с соединением формулы B-9 (заместитель R^1 должен быть представлен тем же фрагментом, что и желаемый в конечном продукте Формулы III или его защищенном варианте, $Y=N(R^8)Вос$, $R^8=H$ или алкил) при катализе палладием или медью обеспечивает защищенный пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы III ($R^2=CH_2N(R^8)Вос$, $R^8=H$ или алкил, $R^{12}=CH_2F$ или CHF_2). На последней стадии, снятие карбаматной защитной группы в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы III ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 и $R^9=H$ и/или алкил).

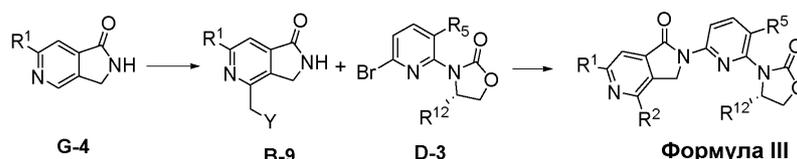
Способ I.



Способ I относится к синтетической последовательности получения соединений формулы I-5, как

показано выше. Что касается способа I, на первой стадии гидразиолиз 2-бром-6-фторпиридина формулы I-1 дает соединение формулы I-2. На следующей стадии диазотирование гидразина формулы I-2 дает азид формулы I-3. Затем циклоприсоединение азиды формулы I-3 к алкину дает 1,2,3-триазол формулы I-4. Во время этой стадии заместитель R^{12} алкина должен быть представлен той же группой, что и в конечном продукте формулы I-5 или его защищенном варианте. На следующей стадии связывание соединения формулы I-4 с B-9 ($Y=N(R^8)Coc$, $R^8=H$ или алкил, заместитель R^1 должен быть представлен тем же фрагментом, что и желательный в конечном продукте, формула I-5, или его защищенный вариант) при палладиевом катализе обеспечивает защищенный пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы I-5. Затем снятие защиты с карбаматной защитной группы в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы I-5 ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 и $R^9=H$ и/или алкил).

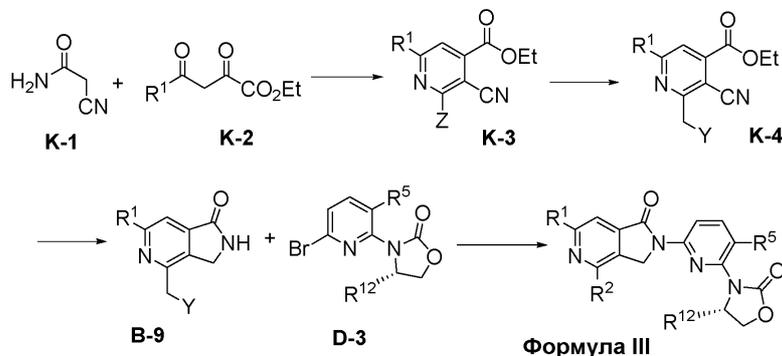
Способ J.



Способ J относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы III, как показано выше. Ссылаясь на способ J, на первой стадии радикальное гидроксиметилирование соединения формулы G-4 с использованием метанола и персульфата аммония дает соединение формулы B-9 ($Y=OH$). Во время этой стадии заместитель R^1 формулы G-4 должен быть представлен той же группой, которая требуется в конечном продукте формулы III или его защищенном варианте.

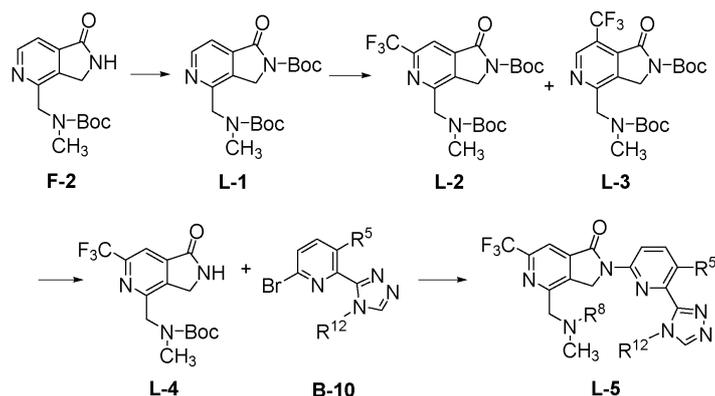
Затем активация функциональной группы спирта в виде мезилата (B-9, $Y=OSO_2CH_3$) сопровождается азидированием (B-9, $Y=N_3$) и восстановлением функциональной группы азиды в стандартных условиях с получением первичных аминов (B-9, $Y=NH_2$). На следующей стадии защита функциональной аминогруппы в виде соответствующего трет-бутилкарбамата дает B-9 ($Y=N(R^8)Coc$, $R^8=H$). Следующий, сочетание соединения формулы D-3 с B-9 при палладиевом или медном катализе дает защищенный пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы III ($R^2=CH_2N(R^8)Coc$, $R^8=H$. Заместитель R^{12} должен быть представлен тем же фрагментом, что и в конечном продукте Формулы III или его защищенном варианте). На последней стадии снятие защиты с карбаматной защитной группы в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы III ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 и $R^9=H$).

Способ К.



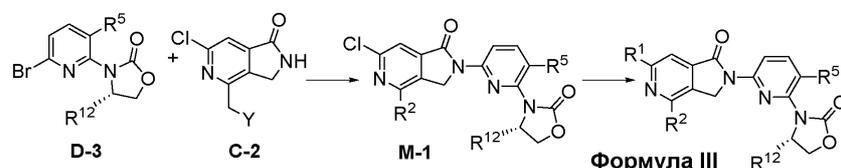
Способ К относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы III, как показано выше. Что касается способа К, на первой стадии конденсация 2-цианоацетамида формулы K-1 с оксалатным эфиром формулы K-2 дает гидроксипиридин формулы K-3 ($Z=OH$). Во время этой стадии заместитель R^1 формулы K-2 должен быть представлен той же группой, которая желательна в конечном продукте Формулы III или его защищенном варианте. На следующем этапе хлорирование в стандартных условиях ($POCl_3$) дает хлорпиридин формулы K-3 ($Z=Cl$). Затем связывание хлорпиридина формулы K-3 ($Z=Cl$) в условиях фотоокислительного катализа (Zuo, et al., "Merging photoredox with nickel catalysis: Coupling of α -carboxyl sp^3 -carbons with aryl halides", Science 2014,345, 437-440) с использованием саркозина в качестве источника аминоалкильного радикала, дает бензиламин формулы K-4 ($Y=N(CH_3)Coc$). На следующем этапе восстановление цианогруппы и сопутствующая циклизация дает 2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы B-9 ($Y=N(CH_3)Coc$). Далее, сообщение соединения формулы D-3 с B-9 ($Y=N(CH_3)Coc$) при катализировании палладием или медью обеспечивает защищенный пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы III ($R^2=CH_2N(CH_3)Coc$, заместители R^5 и R^{12} должны быть представленными таким же фрагментом, как желательно в конечном продукте, Формула III, или его защищенном варианте). На конечной стадии, снятие карбаматной защитной группы в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы III ($R^2=CH_2N(CH_3)H$).

Способ L.



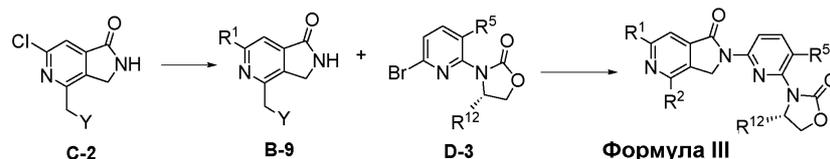
Способ L относится к синтетической последовательности получения соединений формулы L-5, как показано выше. Ссылаясь на способ L, а первой стадии защита лактама формулы F-2 карбаматной защитной группой с использованием ди-трет-бутилдикарбоната и 4-диметиламинопиридина дает соединения формулы L-1. Затем трифторметилирование соединения формулы L-1 с использованием трифторметансульфината цинка и трет-бутилгидропероксида дает смесь из 6-(трифторметил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридина формулы L-2 и 7-(трифторметил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридина формулы L-3. После разделения с помощью колоночной хроматографии полное снятие защиты с карбамат-защитных групп формулы L-2 в кислых условиях (TFA) с последующей селективной защитой бензиламинной функциональной группы карбаматной защитной группой, с использованием ди-трет-бутилдикарбоната и триметиламина получают трифторметиллактама формулы L-4. На следующей стадии сочетание соединения формулы L-4 с соединением формулы B-10 при палладиевом катализе дает защищенный пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы L-5 ($R^8 = \text{Boc}$). Во время этой стадии заместители R^5 и R^{12} формулы B-10 должны быть представлены одним и тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте, Формула L-5, или его защищенном варианте. На последней стадии снятие защиты с карбаматной защитной группой в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы L-5 ($R^8 = \text{H}$).

Способ M.



Способ M относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы III, как показано выше. Ссылаясь на способ M, на первой стадии связывание соединения формулы D-3 с соединением формулы C-2 ($Y = \text{N}(R^8)\text{Boc}$, $R^8 = \text{H}$ или алкил) при палладиевом или медном катализе обеспечивает защищенный пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы M-1 ($R^2 = \text{CH}_2\text{N}(R^8)\text{Boc}$, $R^8 = \text{H}$ или алкил). На этой стадии заместители R^5 и R^{12} формулы D-3 должны быть представлены одним и тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте, формула III или его защищенном варианте. Затем опосредованное палладием или медью перекрестное сочетание формулы M-1 или с аминами, замещенными аминами или алкилтрифторборатами/бороновыми кислотами/боронатами/цинкатами или сложными эфирами бороновых кислот с последующим восстановлением или циклопропанированием, и дальнейшим снятием карбаматной защитной группы дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы III, где R^1 заместитель должен быть представленным таким же фрагментом, как это желательно в конечном продукте, формула III, или его защищенном варианте ($R^2 = \text{CH}_2\text{N}(R^8)(R^9)$, R^8 и $R^9 = \text{H}$ и/или алкил).

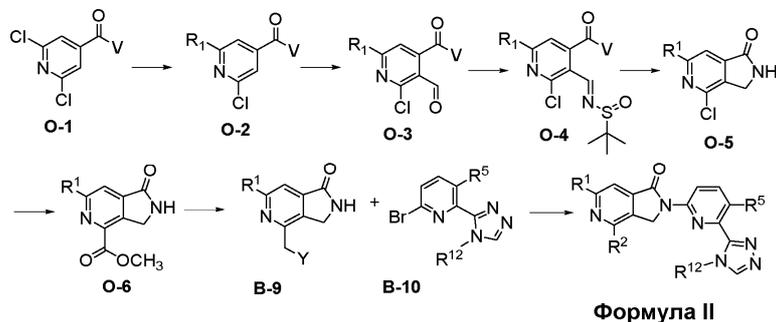
Способ N.



Способ N относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы III, как показано выше. Что касается способа N, на первой стадии опосредованное палладием или медью перекрестное связывание между соединением формулы C-2 ($Y = \text{N}(R^8)\text{Boc}$, $R = \text{H}$ или алкил) и аминами, защищенными аминами или алкилтрифторборатами/бороновыми кислотами/боронатами/цинкатами или алкилбороновыми эфирами с последующим восстановлением или циклопропанированием дают соединение формулы B-9. Во время этой стадии заместитель R^1 формулы B-9 должен быть представлен той же группой, которая желательна в конечном продукте формулы III или его защищенном варианте. На следующей стадии сочетание формулы D-3 с соединением формулы B-9 при палладиевом или медном катализе

с последующим снятием защиты с карбаматной защитной группы дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы II ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 и $R^9=H$ и/или алкил). Во время этой стадии заместители R^5 и R^{12} формулы D-3 должны быть представлены одним и тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте формулы II или его защищенном варианте.

Способ О.



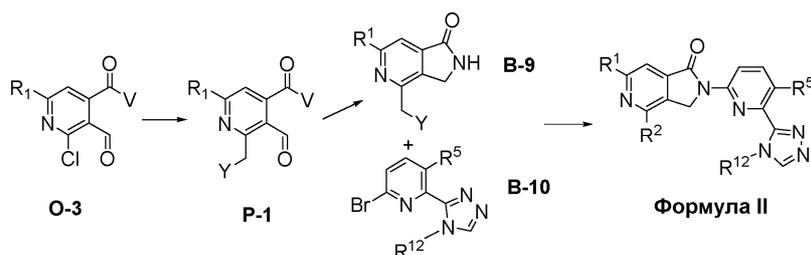
Способ О относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы II, как показано выше. Ссылаясь на способ О, на первой стадии перекрестное связывание или нуклеофильное ароматическое замещение между необходимым партнером связывания или амином (или его защищенной версией) и дихлорпиридином формулы O-1 ($V=N(CH_3)_2$, или OH, или пиперидин, или OMe) дает O-2 ($R^1=NR^6R^7$ или алкил). Формилирование O-2 затем дает альдегид O-3. Последующая конденсация с сульфинамидом Элмана дает соединение формулы O-4. Последующее восстановление давало соединение формулы O-5. Карбонилирование хлорида формулы O-5 с использованием монооксида углерода и метанола при палладиевом катализе дает сложный эфир формулы O-6. Восстановление сложного эфира формулы O-6 дает бензиловый спирт B-9 ($Y=OH$). Активация спиртовой функциональности дает мезилат (B-9, $Y=OSO_2CH_3$). На следующей стадии либо:

i) азидирование (B-9, $Y=N_3$) и снижение функциональности азиды по стандарту условия для получения первичных аминов (формула B-9, $Y=NH_2$); или же

ii) прямое замещение мезилата (формула B-9, $Y=OSO_2CH_3$) на первичные амины с получением соответствующих вторичных аминов (формула B-9, $Y=N(R^8)(R^9)$, R^8 и $R^9=H$ и/или алкил) с получением соединения формулы B-9.

Защита функциональности аминогруппы в виде соответствующего трет-бутилкарбамата, B-9 ($Y=N(R^8)Boc$), с последующим сочетанием с бромпиридинтриазолом B-10 при палладиевом или медном катализе дает защищенные пирроло[3,4-с]пиридин-1-оны формулы II ($R^2=CH_2N(R^8)Boc$, $R^8=H$ или алкил, $R^1=N(R^6)(R^7)$ или алкил). На этой стадии заместитель R^{12} формулы B-10 должен быть представлен той же группой, которая желательна в конечном продукте Формулы II или его защищенном варианте. Отщепление защитной(ых) группы(групп) в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-оны формулы II ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, $R^1=N(R^6)(R^7)$ или алкил).

Способ Р.



Способ Р относится к другой синтетической последовательности для получения соединений формулы II, как показано выше. На первой стадии из соединения формулы O-3 ($V=N(CH_3)_2$, или OH, или пиперидин, или OMe, или OEt, или OiPr) либо:

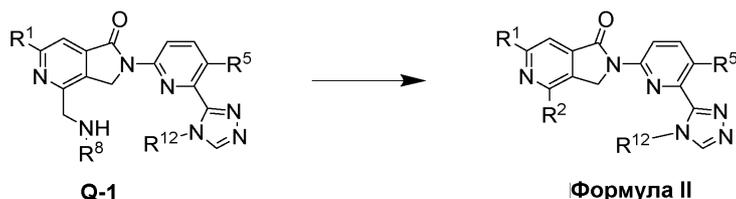
i. Опосредованное иридием декарбоксилированное фоторедокс-сочетание с необходимой карбоновой кислотой с получением соединения формулы P-1 ($Y=N(R^8)Boc$); или же

ii. Связывание по Негиши с необходимым аминокалцинкатом с получением соединения формулы P-1 ($Y=N(R^8)Boc$); или же

перекрестное сочетание Сузуки с необходимой солью трифторбората, бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты с получением соединения формулы P-1 ($Y=N(R^8)Boc$).

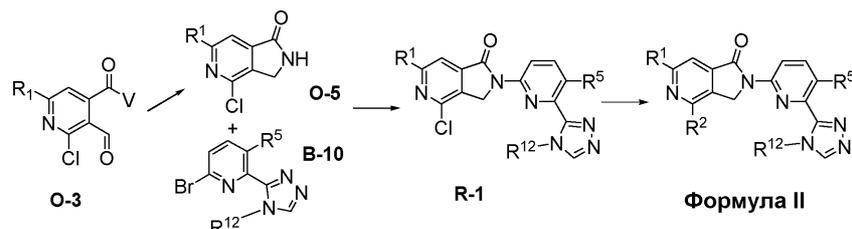
Последующая конденсация с сульфинамидом Элмана и восстановление дает соединение формулы B-9. Сочетание с бромпиридинтриазолом B-10 при катализе палладием или медью дает защищенный пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы II ($R^2=CH_2N(R^8)Boc$). На этой стадии заместитель R^{12} формулы B-10 должен быть представлен той же группой, которая желательна в конечном продукте формулы II или его защищенном варианте. Отщепление защитной(ых) группы(групп) в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы II ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

Способ Q.



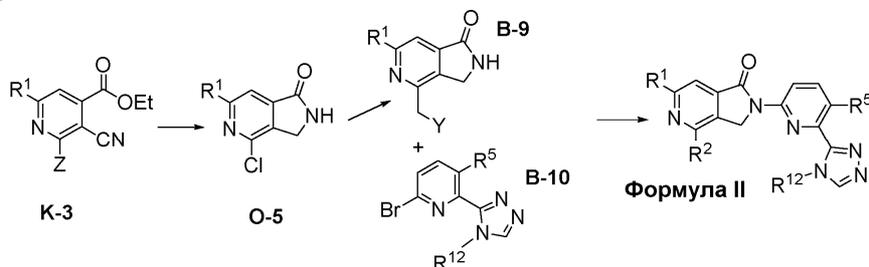
Способ Q относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы II, как показано выше. На первой стадии восстановительное аминирование или алкилирование амина формулы Q-1 дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы II ($R^2 = \text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$). На этой стадии заместители R^5 , R^{12} и R^1 формулы Q-1 должны быть представлены той же группой, что и в конечном продукте, формула II.

Способ R.



Способ R относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы II, как показано выше. На первой стадии восстановительное аминирование соединения формулы O-3 эквивалентом аммиака или, альтернативно, сульфинамидом Эллмана дает соединение формулы O-5. На этой стадии заместитель R^1 формулы O-3 должен быть представлен той же группой, что и в конечном продукте формулы II или его защищенном варианте. Сочетание с бромпиридинтриазолом B-10 при палладиевом или медном катализе дает соединение формулы R-1. На этой стадии заместитель R^{12} формулы B-10 должен быть представлен той же группой, которая желательна в конечном продукте Формулы II или его защищенном варианте. Перекрестное сочетание Сузуки с соответствующим трифторборатом с последующим снятием защиты с защитной группы (групп) в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы II ($R^2 = \text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$).

Способ S.



Способ S относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы II, как показано выше. На первой стадии опосредованное никелем восстановление нитрила соединения формулы K-3 ($Z = \text{Cl}$) дает соединение формулы O-5. На этой стадии заместитель R^1 формулы K-3 должен быть представлен тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте Формулы II или его защищенном варианте. На следующем этапе либо:

i) Опосредованное никелем декарбоксилированное фотоокислительное кросс-сочетание соединения формулы O-5 с необходимой кислотой дает соединение формулы B-9 ($\text{Y} = \text{N}(\text{R}^8)\text{Voc}$); или же

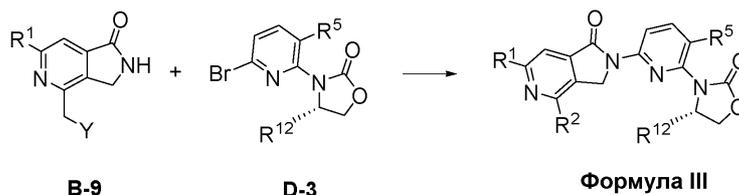
ii) Карбонилирование хлорида формулы O-5 с использованием монооксида углерода и метанола при палладиевом катализе дает сложный эфир, который затем восстанавливается (B-9, $\text{Y} = \text{OH}$) и активируется как мезилат (B-9, $\text{Y} = \text{OSO}_2\text{CH}_3$). На следующем этапе либо:

a. Прямое замещение мезилата первичными аминами дает соответствующие вторичные амины формулы B-9 ($\text{Y} = \text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$); или

b. Азидирование (B-9, $\text{Y} = \text{N}_3$) и восстановление азидной функциональности в стандартных условиях дает первичный амин формулы B-9 ($\text{Y} = \text{NH}_2$).

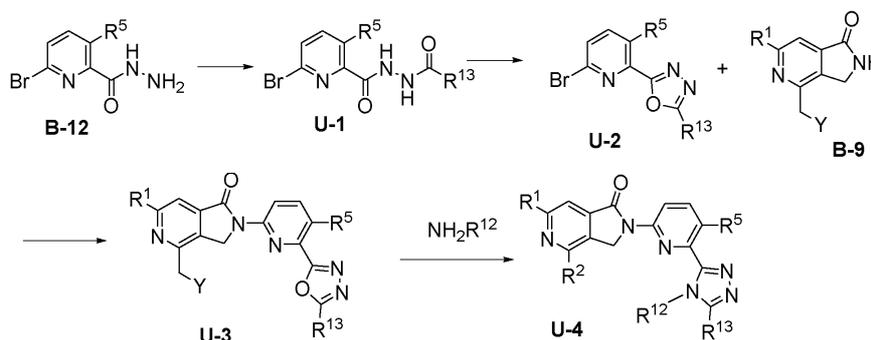
Связывание соединения формулы B-9 с бромпиридинтриазолом B-10 при палладиевом или медном катализе с последующим отщеплением защитной(ых) группы(групп) в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы II.

Способ Т.



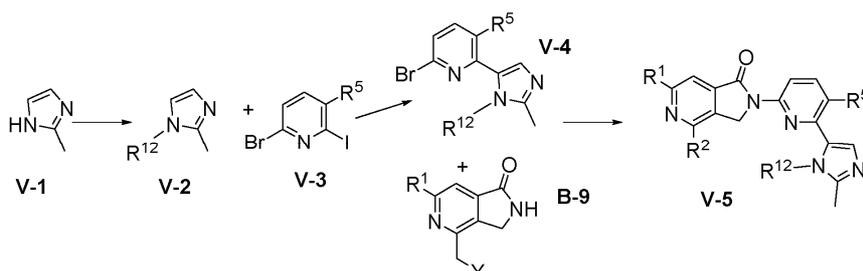
Способ Т относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы III, как показано выше. На первой стадии, соединение формулы В-9 ($Y=N(R^8)Вос$, R^1 такой, как представлено в соединении формулы III или его защищенной версии), подвергается сочетанию с палладием медь-опосредованного сочетания с соединением формулы бромпиридин D-3 (полученное, как описано в методе Н), с получением пирроло[3,4-с]пиридин-1-она формулы III ($R^2=CH_2N(R^8)Вос$). Отщепление защитной группы (групп) в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы III ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

Способ U.



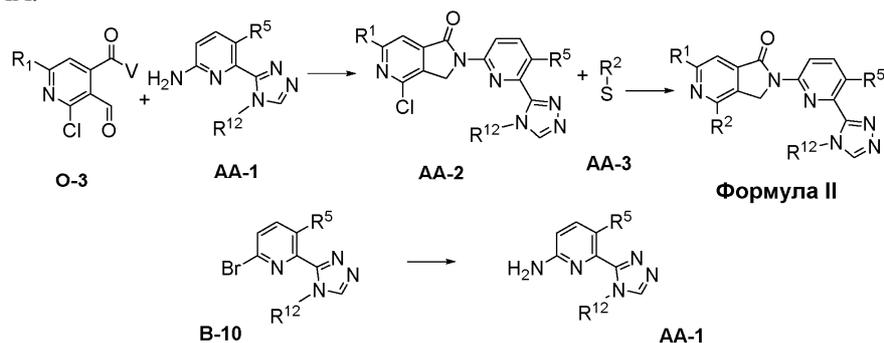
Способ U относится к синтетической последовательности получения соединений формулы U-4, как показано выше. На первой стадии соединение формулы В-12 вступает в реакцию с подходящим ацилхлоридом с образованием соединения формулы U-1. На этой стадии заместитель R^{13} ацилхлорида представлен в конечном продукте формулы U-4 или его защищенной версии. Циклизация соединения формулы U-1 дает соединение формулы U-2. Бромпиридин формулы U-2 (например, промежуточное соединение 4) подвергается сочетанию с соединением формулы В-9 при палладиевом или медном катализе с получением соединения формулы U-3 ($Y=N(R^8)Вос$). На этой стадии заместитель R^5 с U-2 и заместитель R^1 с В-9 должны быть представлены одним и тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте, формула U-4, или его защищенный вариант. Соединение формулы U-3 вступает в реакцию с необходимым амином с образованием соединения защищенного пирроло[3,4-с]пиридин-1-она из U-4. Отщепление защитной(ых) группы(групп) в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы U-4 ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

Способ V.



Способ V относится к синтетической последовательности получения соединений формулы V-5, как показано выше. На первой стадии алкилирование имидазола формулы V-1 дает соединение формулы V-2, в которой заместитель R^{12} должен быть представлен той же группой, что и в конечном продукте формулы V-5, или защищенном его варианте. Соединение формулы В-9 подвергается сочетанию с соединением формулы В-10 при катализе палладием или медью с последующим отщеплением защитной группы (групп) в стандартных условиях с получением пирроло[3,4-с]пиридин-1-она формулы II ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$). На этой стадии заместители R^5 и R^{12} в В-10 должны быть представлены той же группой, что и в конечном продукте, формула II, или его замещенном варианте.

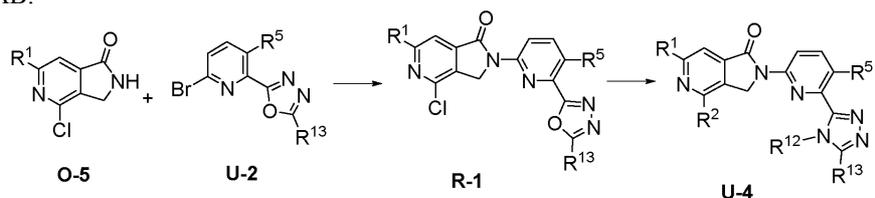
Способ АА.



Способ АА относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы II, как показано выше. На первой стадии соединение формулы O-3 (V=пиперидин, диметиламин, OH, OMe, OEt, OiPr) подвергается восстановительному аминированию с пиридиновым амином формулы AA-1 с получением соединения формулы AA-2. На этой стадии заместитель R¹ в O-3 и заместители R⁵ и R¹² в формуле AA-1 должны быть представлены той же группой, которая требуется в конечном продукте формулы II или его защищенном варианте. Затем опосредованное палладием перекрестное связывание формулы AA-2 с трифторборатами или цинкатами формулы AA-3 с последующим отщеплением защитной группы (групп) в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы II. На этой стадии заместитель R² должен быть представлен таким же фрагментом, как это желательно в конечном продукте, формула II, или его защищенном варианте.

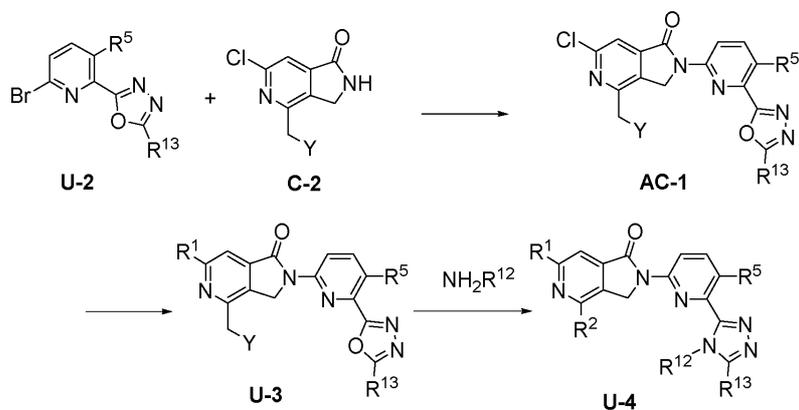
Соединение формулы B-10 подвергается сочетанию с трет-бутилкарбаматом при катализировании палладием с последующим отщеплением карбаматной защитной группы в стандартных условиях с получением аминопиридина формулы AA-1.

Способ АВ.



Способ АВ относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы U-4, как показано выше. На первой стадии сочетание соединения формулы O-5 с бромпиридином формулы U-2 при палладиевом или медном катализе дает соединение формулы R-1. На этой стадии заместитель R¹ формулы O-5 и заместители R⁵ и R¹³ формулы U-2 должны быть представлены той же группой, которая требуется в конечном продукте Формулы U-4 или его защищенном варианте. Перекрестное сочетание Сузуки с соответствующим трифторборатом или перекрестное сочетание Негиси с необходимым аминоалкилцинкатом с последующим снятием защиты с защитной группы (групп) в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы U-4 (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹)).

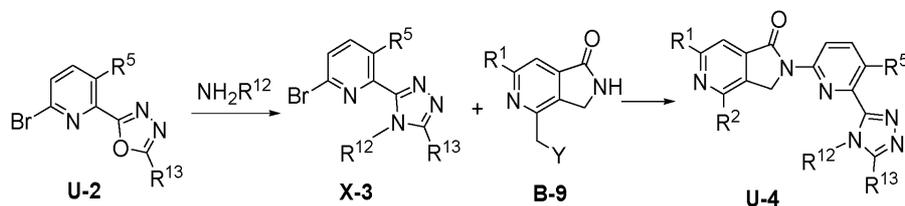
Способ АС.



Способ АС относится к другой последовательности синтеза для получения соединений U-4, как показано выше. На первой стадии бромпиридин формулы U-2 (например, промежуточное соединение 4) подвергается сочетанию с соединением формулы C-2 при палладиевом или медном катализе с получением соединения формулы AC-1 (Y=N(R⁸)Oс). На этой стадии заместители R⁵ и R¹³ в U-2 должны быть представлены той же группой, которая требуется в конечном продукте формулы U-4 или его защищенном варианте. Соединение формулы AC-1 претерпевает опосредованное палладием сочетание с необходимым амином или сложным эфиром бороновой кислоты, или солью бороновой кислоты или тетрафтор-

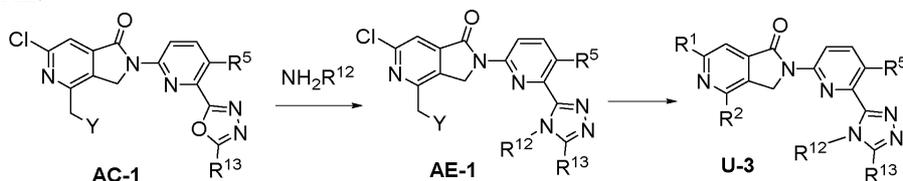
бората с получением соединения формулы U-3. На этой стадии заместитель R^1 в U-3 должен быть представлен той же группой, что и в конечном продукте, формула U-4, или его защищенный вариант. Реакция соединения формулы U-3 с необходимым амином дает соединение защищенного пирроло[3,4-с]пиридин-1-она формулы U-4. Отщепление защитной(ых) группы(групп) в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы U-4 ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

Способ AD.



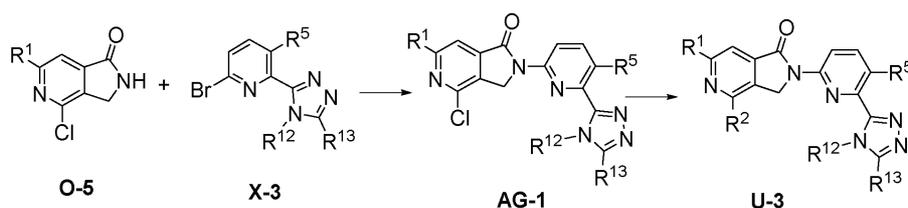
Способ AD относится к другой синтетической последовательности для получения соединений формулы U-4, как показано выше. На первой стадии бромпиридин формулы U-2 (например, промежуточное соединение 4) вступает в реакцию с необходимым амином с получением соединения формулы X-3. На этой стадии заместители R^5 и R^{12} в U-2 должны быть представлены той же группой, что и в конечном продукте формулы U-4 или его защищенном варианте. Связывание соединения формулы X-3 с соединением формулы B-9 при палладиевом или медном катализе с получением соединения формулы U-4 ($Y=N(R^8)Coc$). На этой стадии заместитель R^1 в B-9 должен быть представлен той же группой, что и в конечном продукте формулы U-4 или его защищенном варианте. Отщепление защитной(ых) группы(групп) в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы U-4 ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

Способ AE.



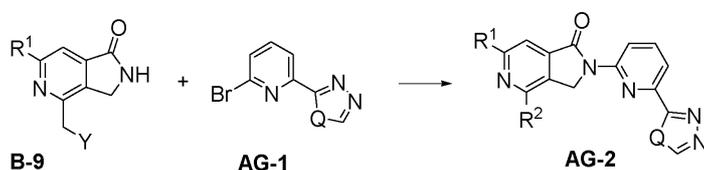
Способ AE относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы U-4, как показано выше. На первой стадии реакция соединения формулы AC-1 ($Y=N(R^8)Coc$) с необходимым амином дает соединение формулы AE-1. На этой стадии заместители R^5 и R^{12} должны быть представлены той же группой, которая требуется в конечном продукте формулы U-4 или его защищенном варианте. Соединение формулы AE-1 подвергается опосредованному палладием сочетанию с необходимым амином или сложным эфиром бороновой кислоты, или бороновой кислотой или тетрафторборатной солью с образованием соединения защищенного пирроло[3,4-с]пиридин-1-она формулы U-4. Отщепление защитной(ых) группы(групп) в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы U-4 ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

Способ AF.



Способ AF относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы U-4, как показано выше. На первой стадии сочетание соединения формулы O-5 с бромпиридином X-3 при палладиевом или медном катализе дает соединение формулы AF-1. На этой стадии заместитель R^1 формулы O-5, и заместитель(и) R^5 , R^{12} и R^{13} формулы X-3 должны быть представлены той же группой, которая желательна в конечном продукте формулы U-4 или защищенном его варианте. Перекрестное сочетание Сузуки с соответствующим трифторборатом или перекрестное сочетание Негиши с соответствующим аминалцинкам с последующим снятием защиты с защитной группы(групп) в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы U-4 ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

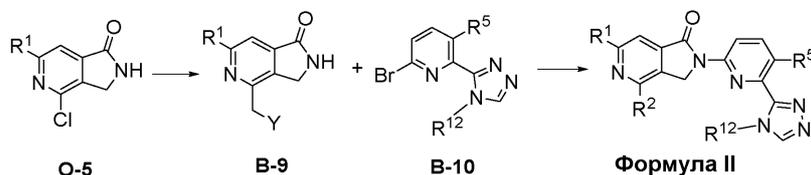
Способ AG.



Способ AG относится к синтетической последовательности получения соединений формулы AG-2,

как показано выше. На первой стадии связывание соединения формулы В-9 с бромпиридином АГ-1 (например, Q=O, промежуточное соединение 5 или Q=S, промежуточное соединение 6) при палладиевом или медном катализе дает соединение формулы АН-2. На этой стадии заместитель R¹ формулы В-9 должен быть представлен той же группой, что и в конечном продукте формулы АГ-2 или его защищенном варианте. Отщепление защитной группы (групп) в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы АГ-2 (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹)).

Способ АН.



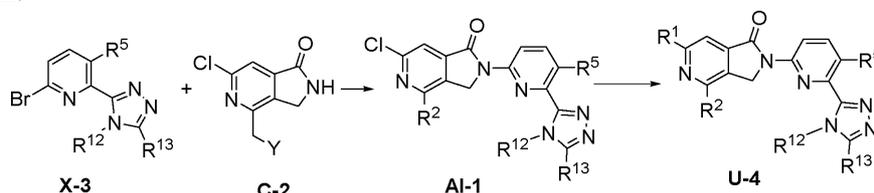
Способ АН относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы II, как показано выше. На первой стадии, когда заместитель R¹ формулы O-5 должен быть представлен той же группой, которая требуется в конечном продукте, формуле II или его защищенном варианте, либо:

- i. Опосредованное никелем декарбоксилированное перекрестное сочетание соединения формулы O-5 с необходимой кислотой дает соединение формулы B-9 (Y=N(R⁸)Вос); или же
- ii. Перекрестное сочетание Сузуки или Моландера с необходимой борной кислотой, эфиром бороновой кислоты или солью трифторбората дает соединение формулы B-9 (Y=N(R⁸)Вос); или же
- iii. Перекрестное сочетание Негиши с необходимым аминокислотным производным дает соединение формулы B-9 (Y=N(R⁸)Вос); или же

Карбонилирование хлорида для формулы O-5 с использованием монооксида углерода и метанола при палладиевом катализе дает сложный эфир, который затем восстанавливается (B-9, Y=OH) и активируется как мезилат (B-9, Y=OSO₂CH₃). На следующей стадии либо

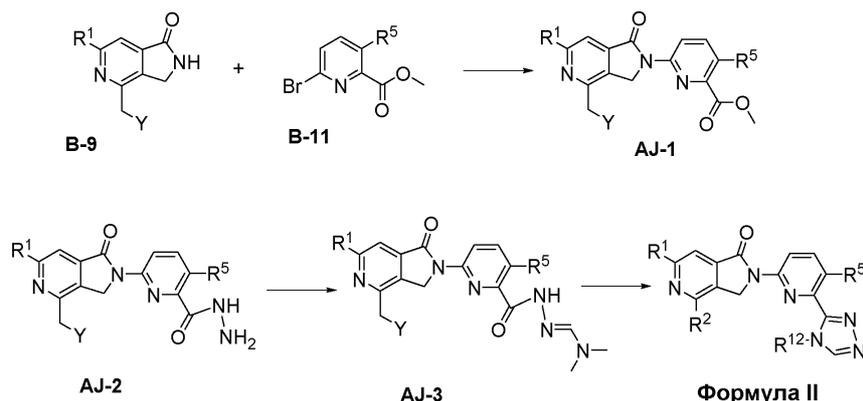
- a. Прямое замещение мезилата необходимым первичным амином с получением соответствующего вторичного амина формулы B-9, (Y=N(R⁸)(R⁹)); или же
- b. Азидирование (B-9, Y=N₃) и восстановление азидной функциональности в стандартных условиях с получением первичного амина формулы B-9 (Y=NH₂).
- c. Связывание соединения формулы B-9 с бромпиридинтриазолом B-10 при палладиевом или медном катализе с последующим отщеплением защитной группы (групп) в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы II.

Способ АI.



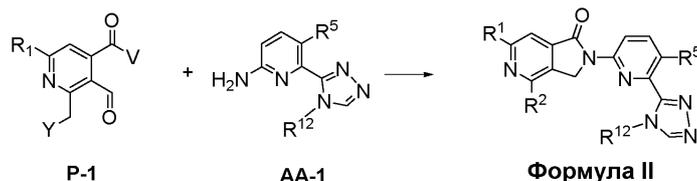
Способ АI относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы U-4, как показано выше. На первой стадии бромпиридин формулы X-3 подвергается сочетанию с соединением формулы C-2 (Y=N(R⁸)Вос) при палладиевом или медном катализе. На этой стадии заместители R⁵, R¹² и R¹³ в X-3 должны быть представлены той же группой, которая требуется в конечном продукте формулы U-4 или его защищенном варианте. Соединение формулы AI-1 подвергается опосредованному палладием сочетанию с необходимым амином, сложным эфиром бороновой кислоты или тетрафторборатной солью для получения соединения формулы U-4. На этой стадии заместитель R¹ должен быть представлен тем же фрагментом, что и в конечном продукте формулы U-4 или его защищенном варианте. Отщепление защитной группы (групп) в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы U-4 (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹)).

Способ АJ.



Способ АJ относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы II, как показано выше. На первой стадии соединение формулы В-9 подвергается сочетанию с бромпиридином формулы В-11 при палладиевом или медном катализе с получением соединения формулы АJ-1. На этой стадии заместитель R^1 в В-9 и заместитель R^5 в В-11 должны быть представлены одним и тем же фрагментом, который требуется в конечном продукте формулы II или его защищенном варианте. Гидразинолиз соединения формулы АJ-1 дает соединение формулы АJ-2. Затем гидразин формулы АJ-2 вступает в реакцию с диметилформамиддиметилацеталем с образованием соединения формулы АJ-3. Конденсация соединения формулы АJ-3 с подходящим амином (например, $R^{12}\text{-NH}_2$) с последующим отщеплением защитной группы (групп) в стандартных условиях дает пирроло[3,4-с]пиридин-1-он формулы U-3 ($R^2=\text{CH}_2\text{N}(R^8)(R^9)$). Во время этой стадии заместитель R^{12} амина должен быть представлен той же группой, что и в конечном продукте формулы II или его защищенном варианте.

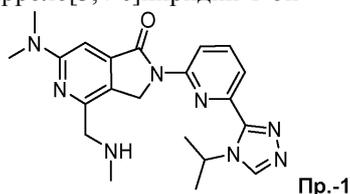
Способ АК.



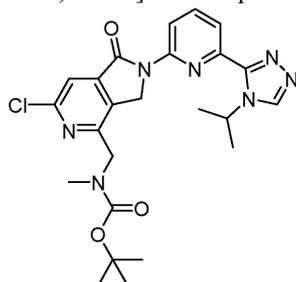
Способ АК относится к другой последовательности синтеза для получения соединений формулы II, как показано выше. В способе АК, соединение формулы P-1 подвергают восстановительному аминированию с пиридиновым амином формулы AA-1 с последующим отщеплением защитных групп с получением соединения формулы II. На этой стадии заместитель R^1 в P-1 и заместители R^5 и R^{12} в формуле AA-1 должны быть представлены той же группой, что и в конечном продукте Формулы II или его защищенном варианте.

Иллюстративные примеры.

Пример 1: 6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Стадия 1: трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамат

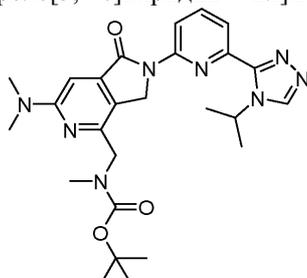


В сосуд для микроволн загружали трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамат (224 мг, 0,72 ммоль), 2-бром-6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин (192 мг, 0,72 ммоль), калия карбонат (218 мг, 1,6 ммоль), 2-(диметиламино)этиламин (0,04

мл, 0,36 ммоль), меди йодид (34 мг, 0,18 ммоль) и ацетонитрил (3 мл, 0,2М). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 90 мин. Смесь гасили водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-10% метанол в 1:1 ДХМ/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (210 мг, 59%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,74 (д, J=8,44 Гц, 1H) 8,63-8,72 (м, 1H) 8,19 (с, 1H) 8,01 (т, J=8,01 Гц, 1H) 7,80 (с, 1H) 5,65-5,86 (м, 1H) 5,26 (ш.с., 2H) 4,63 (ш.с., 2H) 3,04 (с, 3H) 1,72 (д, J=5,26 Гц, 6H) 1,40 (ш.с., 9H). m/z (APCI+) для (C₂₄H₂₈ClN₇O₃) 497,9 (M+H)⁺.

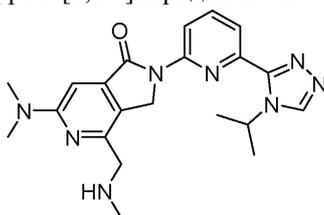
Стадия 2: трет-бутил {[6-(диметиламино)-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]метил}метилкарбамат



В колбу загружали трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]метил}метилкарбамат (50 мг, 0,10 ммоль), цезия карбонат (98,1 мг, 0,30 ммоль), 2М диметиламин в ТГФ (0,11 мл, 0,21 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (8,4 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в атмосфере азота и давали перемешиваться в течение 16 ч. Неочищенную смесь объединяли с другой неочищенной партией этой реакции (210 мг масштаб). Объединенный материал фильтровали и промывали смесью метанол/ДХМ (30 мл). Фильтрат концентрировали с получением коричневого твердого вещества, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (20:1 ДХМ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (160 мг, средний выход 61%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,72 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,09 (ш.с., 1H), 7,98-7,90 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,81-5,41 (м, 1H), 5,14-4,90 (м, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,16 (с, 6H), 3,02 (с, 3H), 1,72-1,62 (м, 6H), 1,46-1,29 (м, 9H) m/z (APCI+) для (C₂₆H₃₄N₈O₃) 507,3 (M+H)⁺.

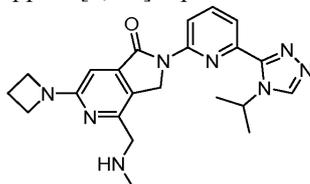
Стадия 3: 6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



В колбу загружали трет-бутил {[6-(диметиламино)-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]метил}метилкарбамат (43 мг, 0,09 ммоль) и этилацетат (2 мл). Раствор охлаждали до 5°C, и добавляли 4М раствор HCl в этилацетате (5 мл). Реакционной смеси давали нагреться до 20°C и перемешивали в течение 1 ч, после чего реакционная смесь превращалась в суспензию. Суспензию фильтровали и твердые вещества собирали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (35 мг, 93%).

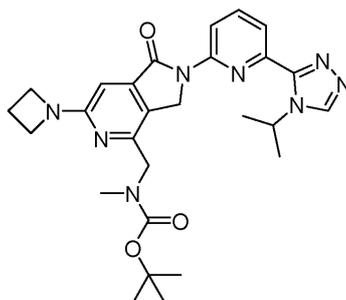
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,27 (ш.с., 2H), 9,20 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,15 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,48 (квин., J=6,8 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,32 (ш.т., J=5,6 Гц, 2H), 3,18 (с, 6H), 2,73 (т, J=5,4 Гц, 3H), 1,61 (д, J=6,8 Гц, 6H). m/z (APCI+) для (C₂₁H₂₆N₈O) 429,1 (M+Na)⁺.

Пример 2: 6-(азетидин-1-ил)-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



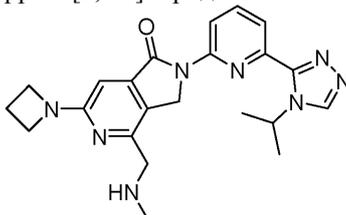
Пр.-2

Стадия 1: трет-бутил {[6-(азетидин-1-ил)-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]метил}метилкарбамат



В колбу загружали трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамат (70,0 мг, 0,14 ммоль), азетидина гидрохлорид (39 мг, 0,42 ммоль), цезия карбонат (210 мг, 0,65 ммоль), (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (11,8 мг, 0,014 ммоль) и 1,4-диоксан (2,8 мл, 0,05M). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч, после чего добавляли еще азетидин (39 мг, 0,42 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (11,8 мг, 0,014 ммоль), и реакционную смесь нагревали в течение 24 ч при 110°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-10% метанола в 1:1 ДХМ/этилацетат) с получением названного соединения в виде почти белого твердого вещества (45 мг, 62%). m/z (APCI+) для $(C_{27}H_{34}N_8O_3)$ 519,95 (M+H)⁺.

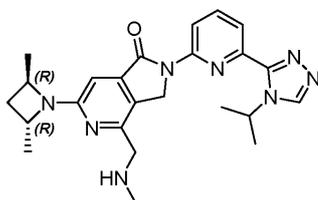
Стадия 2: 6-(азетидин-1-ил)-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



В колбу загружали трет-бутил {[6-(азетидин-1-ил)-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]метил}метилкарбамат (45 мг, 0,09 ммоль) и ДХМ (3 мл, 0,03M). Добавляли трифторуксусную кислоту (0,8 мл, 10 ммоль), и реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×), и полученный остаток очищали с помощью SFC (НА-Morpholine 60 Å 5мкм, колонка 150×21,2 мм при 40°C, элюировали градиентом 12-30% MeOH в CO₂, с линейным увеличением в течение 7 мин. Давление, поддерживаемое на уровне 120 бар со скоростью потока 85 мл/мин, контролируемой УФ-излучением 224 нм) давало указанное в заголовке соединение (17 мг, 48%).

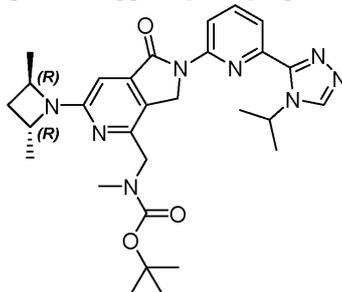
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 - 8,93 (м, 1H) 8,50-8,62 (м, 1H) 7,97-8,08 (м, 1H) 7,83-7,93 (м, 1H) 6,36-6,55 (м, 1H) 5,51 (дт, J=13,42, 6,68 Гц, 1H), 5,06-5,18 (м, 2H) 3,87-3,98 (м, 4H) 3,66-3,81 (м, 2H) 2,24-2,32 (м, 5H) 1,51 (д, J=6,60 Гц, 6H). m/z (APCI+) для $(C_{22}H_{26}N_8O)$ 420,0 (M+H)⁺.

Пример 3: 6-[(2R,4R)-2,4-диметилазетидин-1-ил]-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Пр.-3

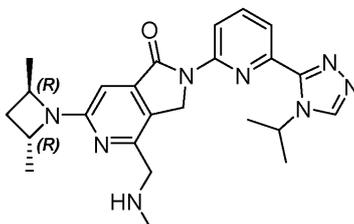
Стадия 1: трет-бутил [(6-[(2R,4R)-2,4-диметилазетидин-1-ил]-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамат



В колбу загружали трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамат (100 мг, 0,20 ммоль), (2R,4R)-2,4-диметилазетидина гидрохлорид (45,6 мг, 0,40 ммоль) и 1,4-диоксан (4 мл, 0,05M). Цезия карбонат (196 мг, 0,60 ммоль) добавляли с последующим добавлением (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфоната (16,8 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 16 ч при 100°C в атмосфере азота. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным соевым раствором 3×30 мл). Органический слой сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, 1:4 петролейный эфир/этилацетат, дважды) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (40 мг, 36%). TLC R_F=0,3 (EtOAc УФ-визуализация).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,60 (д, J=8,31 Гц, 1H), 8,05-8,15 (м, 1H), 7,88-7,97 (м, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,51 (ш.с., 1H), 5,06 (ш.д., J=19,32 Гц, 2H), 4,32-4,53 (м, 4H), 3,57 (с, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,08 (ш. т., J=6,36 Гц, 2H), 1,56-1,70 (м, 6H), 1,37 (ш.с., 11H), 1,09-1,28 (м, 6H). m/z для (C₂₉H₃₈N₈O₃) 569,4 (M+Na)⁺.

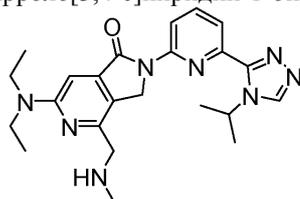
Стадия 2: 6-[(2R,4R)-2,4-диметилазетидин-1-ил]-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



В колбу загружали трет-бутил [(6-[(2R,4R)-2,4-диметилазетидин-1-ил]-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамат (40 мг, 0,07 ммоль) и ДХМ (3 мл, 0,02) и охлаждали до ниже 10°C. Трифторуксусную кислоту (0,06 мл, 0,73 ммоль) добавляли по каплям, и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. После 2 ч перемешивания реакционную смесь добавляли к ледяной воде (20 мл). Добавляли твердый бикарбонат натрия до тех пор, пока раствор не достигал pH 9. Водный слой экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии (0-10% метанол в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (20 мг, 61%).

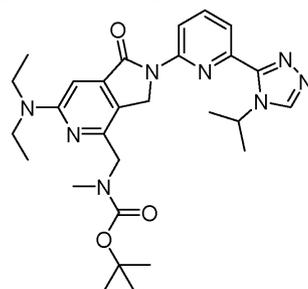
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83-8,93 (м, 1H) 8,50-8,62 (м, 1H) 7,97-8,08 (м, 1H) 7,83-7,93 (м, 1H) 6,36-6,55 (м, 1H) 5,51 (дт, J=13,42, 6,68 Гц, 1H) 5,06-5,18 (м, 2H) 3,87-3,98 (м, 4H) 3,66-3,81 (м, 2H) 2,24-2,32 (м, 6H) 1,51 (д, J=6,60 Гц, 6H). m/z (APCI⁺) для (C₂₄H₃₀N₈O) 447,2 (M+H)⁺.

Пример 4: 6-(диэтиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Пр.-4

Стадия 1: трет-бутил {[6-(диэтиламино)-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]метил}метилкарбамат

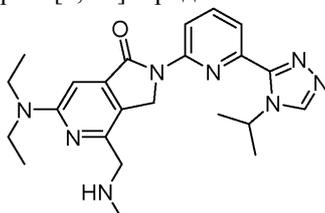


В колбу загружали трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамат (100 мг, 0,20 ммоль), диэтиламин (0,04 мл, 0,40 ммоль), цезия карбонат (229 мг, 0,70 ммоль) и 1,4-диоксан (4 мл,

0,05M). Добавляли (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (16,8 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь дегазировали газообразным азотом (три раза) и нагревали в течение 16 ч при 100°C, по завершении чего добавляли диэтиламин (0,04 мл, 0,40 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (16,8 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь дегазировали газообразным азотом (три раза) и нагревали в течение 16 ч при 100°C. Смесь добавляли к воде (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения в виде желтой смолы (100 мг). Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ТСХ (20:1 этилацетат/метанол, R_f=0,5 в этилацетате, УФ-визуализация) с получением желтого твердого вещества (60 мг). Соединение дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием воды (0,04% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃) в качестве подвижной фазы на колонке Waters Xbridge Prep PBD C18 150×30 10 мкм. Это давало указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (40 мг, 37%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,74 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,15-8,06 (м, 1H), 7,98-7,93 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,78-5,45 (м, 1H), 5,09 (ш.с., 2H), 4,48 (с, 2H), 3,60 (кв., J=7,1 Гц, 4H), 3,08-3,02 (м, 3H), 1,74-1,66 (м, 6H), 1,46-1,30 (м, 9H), 1,23 (т, J=7,0 Гц, 6H). m/z (APCI+) для (C₂₈H₃₈N₈O₃) 535,4 (M+H)⁺.

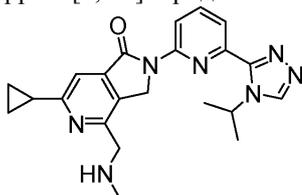
Стадия 2: 6-(диэтиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



В колбу загружали трет-бутил {[6-(диэтиламино)-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]метил}метилкарбамат (40 мг, 0,075 ммоль) и этилацетат (5 мл, 0,02M) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор 4M соляной кислоты в этилацетате (5 мл, 20 ммоль). Раствору давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли метанол (3 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, и смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток лиофилизировали в течение 16 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (28 мг, 79%).

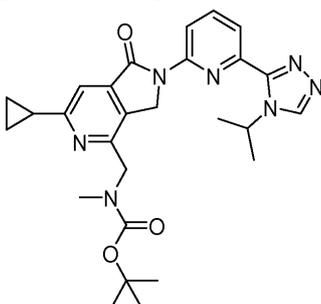
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,76 (ш.с., 1H), 9,60 (ш.с., 2H), 8,69 (ш.д., J=8,2 Гц, 1H), 8,18 (ш. т., J=7,6 Гц, 1H), 7,98 (т.д., J=7,2 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,65-5,48 (м, 1H), 5,22 (ш.с., 2H), 4,25 (ш.с., 2H), 3,63 (ш.д., J=6,6 Гц, 4H), 2,77-2,58 (м, 3H), 1,65 (ш.д., J=6,1 Гц, 6H), 1,15 (ш. т., J=6,5 Гц, 6H)]. m/z (APCI+) для (C₂₃H₃₀N₈O) 435,3 (M+H)⁺.

Пример 5: 6-циклопропил-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Пр.-5

Стадия 1: трет-бутил [(6-циклопропил-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]метил}метилкарбамат

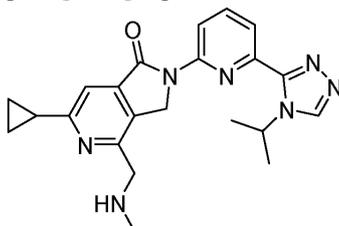


В колбу загружали трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]метил}метилкарбамат (100 мг, 0,20 ммоль), калия циклопропилтрифторборат (59,4 мг, 0,40 ммоль), палладия ацетат (9,0 мг, 0,04 ммоль),

ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин (21,6 мг, 0,06 ммоль), цезия карбонат (196 мг, 0,60 ммоль), воду (0,25 мл) и толуол (2,5 мл, 0,08M). Реакционную смесь нагревали в течение 20 ч при 110°C, после чего реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл). Раствор промывали насыщенным соевым раствором 3×30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-5% метанол в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (80 мг, 79%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,62 (д, J=7,95 Гц, 1H), 8,12 (т, J=8,07 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,46 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 5,50 (ш.с., 1H), 5,20 (ш.с., 2H), 4,55 (с, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,26-2,35 (м, 1H), 1,58 (ш.с., 6H), 1,18-1,45 (м, 9H), 0,93-1,05 (м, 4H). m/z (APCI+) для (C₂₇H₃₃N₇O₃) 404,2 (M+H)⁺.

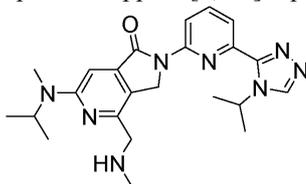
Стадия 2: 6-циклопропил-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



В колбу загружали трет-бутил [(6-циклопропил-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамат (80 мг, 0,16 ммоль) и ДХМ (3 мл, 0,5M). Раствор охлаждали до ниже 10°C и ТФО (0,12 мл, 1,6 ммоль) добавляли по каплям. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Раствор разбавляли ледяной водой (20 мл), и добавляли твердый бикарбонат натрия до тех пор, пока водный слой не достигал ~ pH 9. Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM/ДХМ (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая неочищенный остаток. Этот материал очищали с помощью колоночной хроматографии (0-10% метанол в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (30 мг, 47%).

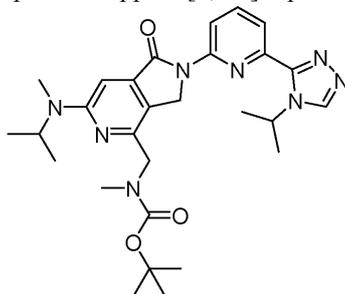
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,96 (с, 1H), 8,63 (д, J=8,31 Гц, 1H), 8,11 (т, J=8,01 Гц, 1H), 7,94-8,00 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 5,58 (квин., J=6,76 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,93 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,25-2,32 (м, 1H), 1,59 (д, J=6,72 Гц, 6H), 0,97-1,04 (м, 4H). m/z (APCI+) для (C₂₂H₂₅N₇O) 404,2 (M+H)⁺.

Пример 6: 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



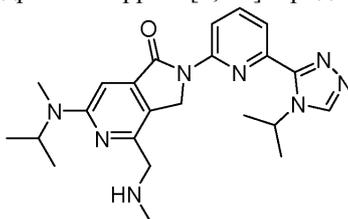
Пр.-6

Стадия 1: трет-бутил метил[(6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]карбамат



В колбу загружали трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамат (96 мг, 0,19 ммоль), N-метилизопропиламин (0,1 мл, 0,96 ммоль), цезия карбонат (188 мг, 0,58 ммоль), (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (16 мг, 0,019 ммоль), и 1,4-диоксан (3,9 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита® и промывали 10% метанолом в ДХМ. Фильтрат концентрировали в вакууме, и полученный в результате материал очищали с использованием колоночной хроматографии (0-10% метанол в 1:1 ДХМ/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (60 мг, 58%). m/z (APCI+) для (C₂₈H₃₈N₈O₃) 535,3 (M+H)⁺.

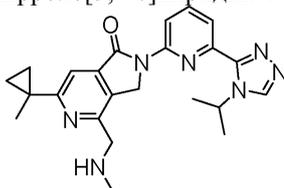
Стадия 2: 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



В колбу загружали трет-бутил метил[(6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]карбамат (60 мг, 0,11 ммоль) и ДХМ (6 мл). Добавляли 4 н. раствор гидрохлорида в 1,4-диоксане (2 мл, 8,0 ммоль), и раствору давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор частично концентрировали в вакууме, а затем подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×). Полученный материал очищали с использованием SFC (DCPак SFC-B 150×21,2 мм, колонка 5 мкм при 40°C, элюировали градиентом 15-35% метанола в углекислом газе с постепенным увеличением в течение 7 мин, давление поддерживали на уровне 120 бар со скоростью потока 85 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (28,9 мг, 59%).

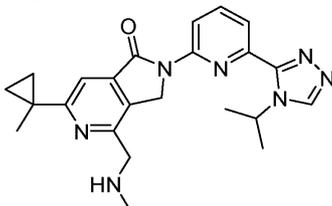
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (с, 1H) 8,63 (д, J=7,95 Гц, 1H) 8,10 (т, J=8,01 Гц, 1H) 7,95 (д, J=7,21 Гц, 1H) 6,81 (с, 1H) 5,54 (дт, J=13,36, 6,71 Гц, 1H) 5,15 (с, 2H) 4,89-5,05 (м, 1H) 3,98 (с, 2H) 2,89 (с, 3H) 2,48 (с, 3H) 1,59 (д, J=6,72 Гц, 6H) 1,16 (д, J=6,72 Гц, 6H). m/z (APCI+) для (C₂₃H₃₀N₈O) 435,0 (M+H)⁺.

Пример 7: 4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Пр.-7

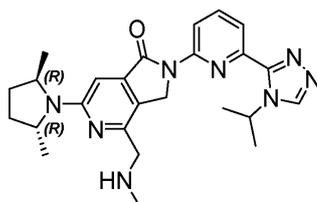
Стадия 1: 4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



В колбу загружали трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамат (88 мг, 0,18 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(1-метилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан (43 мг, 0,26 ммоль), палладия ацетат (7,9 мг, 0,035 ммоль), ди(1-адамантил)-n-бутилфосфин (19 мг, 0,053 ммоль), цезия карбонат (172 мг, 0,53 ммоль), толуол (4 мл) и воду (0,4 мл). Смесь дегазировали азотом в течение 8 мин, потом нагревали в течение 4 ч при 110°C. Реакционную смесь фильтровали через слой целита® и концентрировали в вакууме. Полученный в результате материал очищали с использованием колоночной хроматографии (0-80% этилацетат в гептане) с получением светло-желтого твердого вещества (96 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии. В колбу загружали выделенное твердое вещество, ДХМ (2 мл), и трифторуксусную кислоту (0,4 мл). Реакционной смеси давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-100% подвижная фаза В в подвижной фазе А, подвижная фаза А: 0,05% ТФО в воде (об./об.), подвижная фаза В: 0,05% ТФО в ацетонитриле (об./об.), колонка Waters Sunfire C18 19×100, 5 мкм, скорость потока: 25 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (94 мг, 90% за 2 стадии).

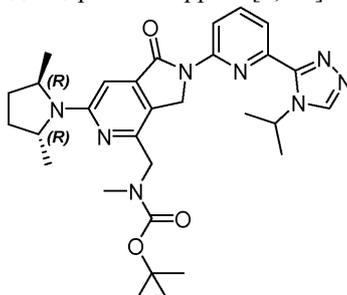
¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (с, 1H) 8,63 (д, J=8,44 Гц, 1H) 8,14 (т, J=7,98 Гц, 1H) 7,95 (д, J=7,70 Гц, 1H) 7,71 (с, 1H) 5,43 (квин., J=6,60 Гц, 1H) 5,23 (с, 2H) 4,48 (с, 2H) 2,77 (с, 3H) 1,57-1,62 (м, 9H) 1,42-1,47 (м, 2H) 0,92-0,97 (м, 2H). m/z (APCI+) для (C₂₃H₂₇N₇O) 418,2 (M+H)⁺.

Пример 8: 6-[(2R,5R)-2,5-диметилпирролидинил-1-ил]-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



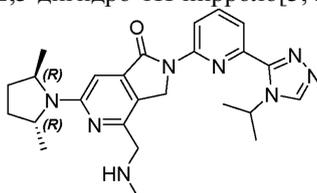
Пр.-8

Стадия 1: трет-бутил [(6-[(2R,5R)-2,5-диметилпирролидинил-1-ил]-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамат



В колбу загружали трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамат (100 мг, 0,20 ммоль), (2R,5R)-2,5-диметилпирролидин HCl соль (55 мг, 0,40 ммоль), цезия карбонат (196 мг, 0,60 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (17 мг, 0,02 ммоль). Атмосферу заменяли на газообразный азот, и реакционную смесь нагревали в течение 40 ч при 100°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ (50 мл). Раствор промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением желтой смолы. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ТСХ (1:4 петролейный эфир/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-зеленого твердого вещества (10 мг, ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,73 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,11 (ш.с., 1H), 8,00-7,90 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,82-5,47 (м, 1H), 5,15-4,93 (м, 2H), 4,63-4,40 (м, 2H), 3,05 (ш.с., 3H), 2,30 (ш.с., 2H), 1,73-1,66 (м, 8H), 1,45-1,30 (м, 11H), 1,21 (д, $J=6,1$ Гц, 6H). m/z (APCI+) для ($\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_3$) 561,4 (M+H) $^+$.

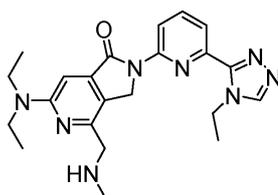
Стадия 2: 6-[(2R,5R)-2,5-диметилпирролидинил-1-ил]-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



В колбу загружали трет-бутил [(6-[(2R,5R)-2,5-диметилпирролидинил-1-ил]-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]метилкарбамат (10 мг, 0,018 ммоль) и ДХМ (3 мл) и охлаждали до 0°C. Трифторуксусную кислоту (0,2 мл) добавляли по каплям. Раствору давали нагреться до 25°C и перемешивали в течение 3 ч. Смесь разбавляли ледяной водой (10 мл), и pH регулировали до pH 9, добавляя твердый карбонат натрия. Слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (8 мг, 97%).

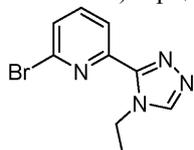
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,96 (с, 1H), 8,62 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,14-8,06 (м, 1H), 7,95 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,55 (тд, $J=6,7$, 13,3 Гц, 1H), 5,21 - 5,08 (м, 2H), 4,27 (ш.с., 1H), 3,95-3,85 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,23 (ш.с., 2H), 1,65 (ш.д., $J=5,5$ Гц, 2H), 1,58 (д, $J=6,7$ Гц, 6H), 1,36-1,28 (м, 2H), 1,17-1,07 (м, 6H). m/z (APCI+) для ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}$) 483,3 (M+Na) $^+$.

Пример 9: 6-(диэтиламино)-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Пр-9

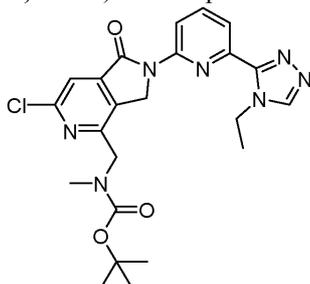
Стадия 1: 2-бром-6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин



В колбу загружали N'-[(6-бромпиридин-2-ил)карбонил]-N,N-диметилгидразоноформамид (2,0 г, 7,4 ммоль), этиламин (0,5 мл, 333 мг, 7,4 ммоль), уксусную кислоту (3 мл) и ацетонитрил (15 мл, 0,5М). Раствор нагревали в течение 16 ч при 95°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Твердый калия карбонат добавляли до тех пор, пока pH водного слоя не достигал ~ pH 8. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (1,8 г) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный материал разбавляли этилацетатом (0,3 мл) и петролейным эфиром (3 мл), перемешивали в течение 5 мин и фильтровали. Это давало указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (1,5 г, 80%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,70 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,59 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 1,52 (т, J=7,2 Гц, 3H). m/z (APCI+) для (C₉H₉BrN₄), 252,7 (M+H)⁺.

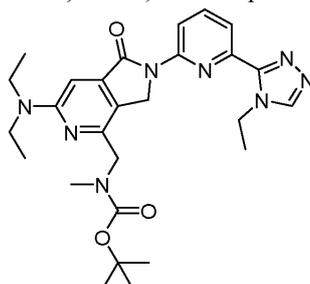
Стадия 2: трет-бутил ((6-хлор-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамат



В колбу загружали трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил)(метил)карбамат (100 мг, 0,32 ммоль), 2-бром-6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин (97,4 мг, 0,39 ммоль), йодид меди (15,3 мг, 0,08 ммоль), карбонат калия (97,5 мг, 0,71 ммоль) и ацетонитрил (5 мл, 0,06М). Раствор барботировали газообразным азотом в течение 5 мин, герметично закрывали и нагревали в течение 1,5 ч при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ (100 мл). Раствор промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением желтой смолы (200 мг). Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (120 мг, 77%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,17 (ш.д., J=6,8 Гц, 1H), 7,97 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 5,24 (ш.с., 2H), 4,72 (ш.с., 2H), 4,68-4,63 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 1,47-1,28 (м, 12H). m/z (APCI+) для (C₂₃H₂₆ClN₇O) 484,1 (M+H)⁺.

Стадия 3: трет-бутил ((6-(диэтиламино)-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамат

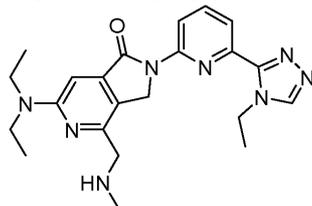


В колбу загружали трет-бутил ((6-хлор-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамат (120 мг, 0,25 ммоль), цезия карбонат

(242 мг, 0,74 ммоль), диэтиламин (0,05 мл, 0,52 ммоль) и 1,4-диоксан (4 мл, 0,06М). Добавляли (2-дидецилгексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (20,7 мг, 0,025 ммоль), и реакционную смесь нагревали в течение 16 ч при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (3×30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный остаток. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (10:1 ДХМ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 46%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,78 - 8,69 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,17-8,08 (м, 1H), 7,93 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,10-4,92 (м, 2H), 4,72 (ш.с., 2H), 4,50 (ш.с., 2H), 3,59 (кв., J=7,3 Гц, 4H), 2,99 (ш.с., 3H), 1,46-1,31 (м, 11H), 1,21 (т, J=7,0 Гц, 6H). m/z (APCI+) для (C₂₇H₃₆N₈O₃) 521,3 (M+H)⁺.

Стадия 4: 6-(диэтиламино)-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



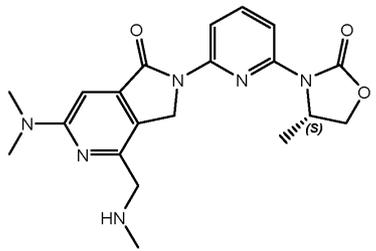
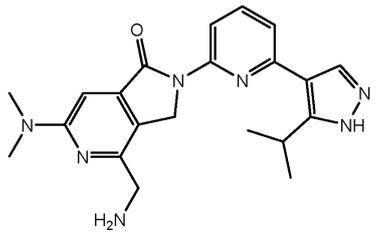
В колбу загружали трет-бутил ({6-(диэтиламино)-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамат (60 мг, 0,12 ммоль) и этилацетат (2 мл, 0,06М), и реакционную смесь охлаждали до ниже 5°C. Добавляли раствор 4М гидрохлоридной кислоты в этилацетате (5 мл, 20 ммоль), и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая желтое твердое вещество. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием воды (0,05% HCl)/ацетонитрил на колонке PhenomenexSynergi C18 150×0 мм×4 мкм, чтобы получить указанное соединение в виде твердого вещества желтого цвета (30 мг, 57%).

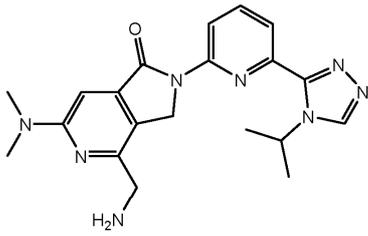
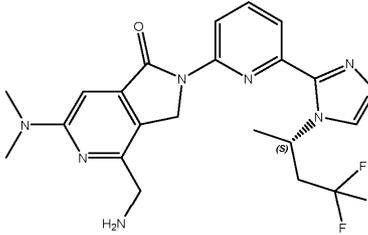
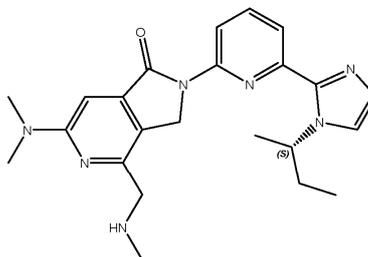
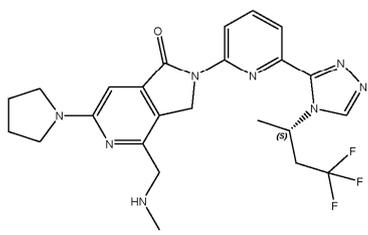
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,28 (ш.д., J=5,8 Гц, 2H), 9,10 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,15 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,67 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,32 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,65 (кв., J=6,8 Гц, 4H), 2,73 (т, J=5,3 Гц, 3H), 1,52 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,16 (т, J=6,9 Гц, 6H). m/z (APCI+) для (C₂₂H₂₈N₈O) 442,9 (M+Na)⁺.

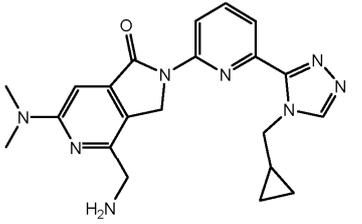
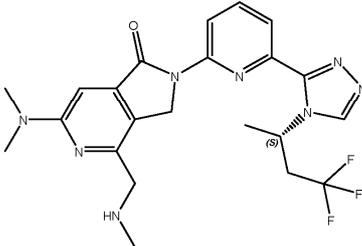
Дополнительные соединения по настоящему изобретению получали модификациями способов, приведенных здесь в качестве примеров. Если не указано иное, все соединения, имеющие хиральные центры, были получены и/или выделены в виде одного энантиомера, имеющего известную относительную конфигурацию. Соединения с пометкой "абсолютная стереохимия неизвестна" обычно получали из рацемических промежуточных продуктов и разделяли на отдельные энантиомеры с помощью подходящего хирального препаративного способа SFC перед тем, когда их характеризовали и тестировали. Если абсолютная стереохимия пары энантиомеров неизвестна, стереохимия, представленная в таблице 1, присваивается на основе значения оптического вращения ([α]_{D20}) и относительной биологической активности по аналогии с соединениями, имеющими известные абсолютные конфигурации стереохимии.

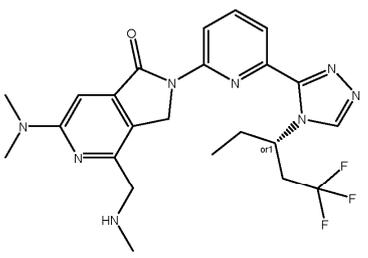
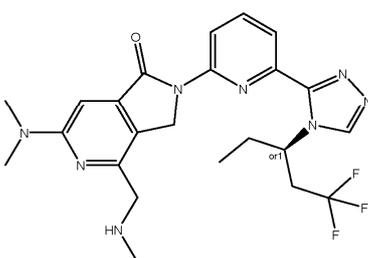
Выбранные соединения и соответствующие им данные о характеристиках представлены в табл. 1 ниже, где в скобках под номером примера указан способ, использованный для получения соединения:

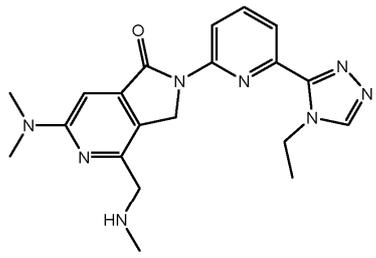
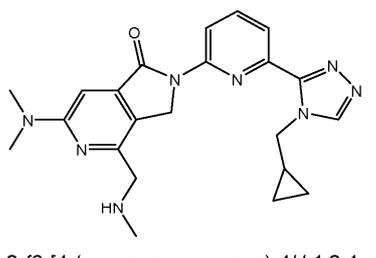
Таблица 1

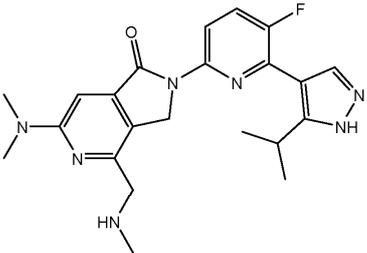
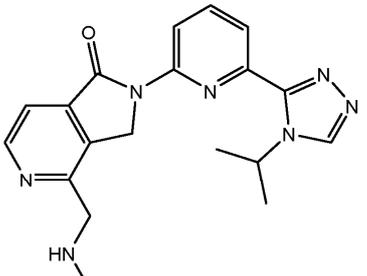
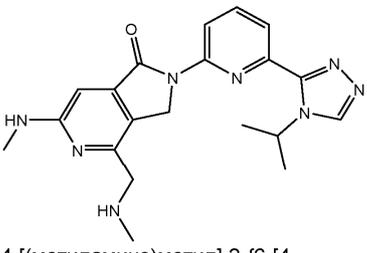
Пр. No.	Структура/название по IUPAC	РХ-МС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); вращения плоскости поляризации света; стереохимические примечания
1-9	В тексте способов		
10 (D)	 <p>6-(диметиламино)-4- [(метиламино)метил]-2-{6-[(4S)-4- метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3- ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H- пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	397,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,23 (ш.с., 2H), 8,23 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,15 - 4,99 (м, 2H), 4,98 - 4,90 (м, 1H), 4,61 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,40 - 4,30 (м, 2H), 4,17 (дд, J=3,8, 8,5 Гц, 1H), 3,17 (с, 6H), 2,72 (т, J=5,4 Гц, 3H), 1,49 (д, J=6,3 Гц, 3H) абсолютная стереохимия известна
11 (E)	 <p>4-(аминометил)-6-(диметиламино)-2- {6-[5-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4- ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H- пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	[M+Na] ⁺ 392,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,48 (ш.с., 3H), 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,89 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,24 (ш.д., J=5,5 Гц, 2H), 3,96 - 3,95 (м, 1H), 3,17 (с, 6H), 1,38 (д, J=7,0 Гц, 6H)

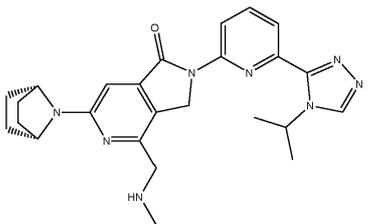
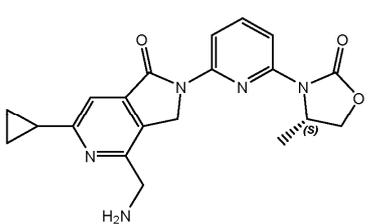
12 (B)	 <p>4-(аминометил)-6-(диметиламино)-2- {6-[4-(пропан-2-ил)-4<i>H</i>-1,2,4-триазол- 3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1<i>H</i>- пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	393,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,07 (с, 1H), 8,65 (д, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 8,38 (ш.с., 3H), 8,14 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,95 (дд, <i>J</i> =0,6, 7,6 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,54 - 5,41
13 (B)	 <p>4-(аминометил)-6-(диметиламино)-2- (6-{4-[(2<i>S</i>)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]- 4<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)- 2,3-дигидро-1<i>H</i>-пирроло[3,4- с]пиридин-1-он</p>	[M+Na] ⁺ 429	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,27 (ш.с., 2H), 9,20 (с, 1H), 8,66 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 8,15 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,96 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,48 (квин., <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,32 (ш. т., <i>J</i> =5,6 Гц, 2H), 3,18 (с, 6H), 2,73 (т, <i>J</i> =5,4 Гц, 3H), 1,61 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H) абсолютная стереохимия известна
14 (B)	 <p>2-(6-{4-[(2<i>S</i>)-бутан-2-ил]-4<i>H</i>-1,2,4- триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-6- (диметиламино)-4- [(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1<i>H</i>- пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	[M+Na] ⁺ 443	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,33 (ш.с., 2H), 9,22 (с, 1H), 8,67 (ш.д., <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 8,15 (ш. т., <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 7,96 (ш.д., <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,34 (ш.д., <i>J</i> =6,3 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,29 (ш.с., 2H), 3,18 (с, 6H), 2,78 - 2,68 (м, 3H), 2,06 - 1,86 (м, 2H), 1,60 (ш.д., <i>J</i> =6,5 Гц, 3H), 0,83 (ш. т., <i>J</i> =7,2 Гц, 3H) абсолютная стереохимия известна
15 (B)	 <p>4-[(метиламино)метил]-6- (пирролидинил-1-ил)-2-(6-{4-[(2<i>S</i>)- 4,4,4-трифторбутан-2-ил]-4<i>H</i>-1,2,4- триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-2,3- дигидро-1<i>H</i>-пирроло[3,4-с]пиридин-1- он</p>	500,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,10 (с, 1 H) 8,65 (д, <i>J</i> =8,31 Гц, 1 H) 8,12 (т, <i>J</i> =8,01 Гц, 1 H) 7,96 (д, <i>J</i> =7,46 Гц, 1 H) 6,65 (с, 1 H) 5,87 - 6,12 (м, 1 H) 5,13 (д, <i>J</i> =11,13 Гц, 2 H) 3,92 (с, 2 H) 3,48 (ш. с., 4 H) 2,44 (с, 3 H) 1,94 - 2,07 (м, 4 H) 1,91 (с, 2 H) 1,68 (д, <i>J</i> =6,72 Гц, 3 H) абсолютная стереохимия известна

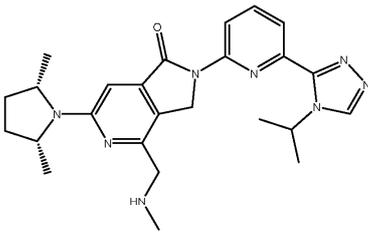
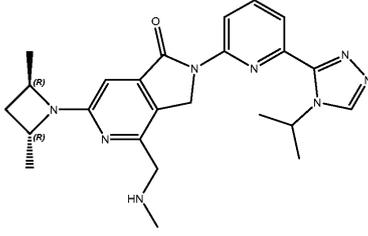
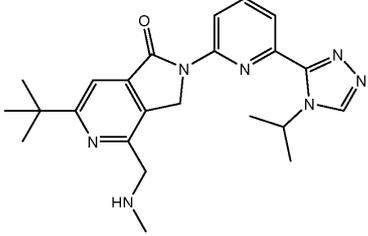
<p>16 (B)</p>	 <p>4-(аминометил)-2-{6-[4-(циклопропилметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-(диметиламино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>405,2</p>	<p>¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,04 (с, 1H), 8,65 (д, <i>J</i>=7,5 Гц, 1H), 8,55 (ш.с., 3H), 8,18 - 8,11 (м, 1H), 8,08 - 8,03 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,50 (д, <i>J</i>=7,0 Гц, 2H), 4,23 (ш.д., <i>J</i>=5,8 Гц, 2H), 3,18 (с, 6H), 1,49 (ш.д., <i>J</i>=7,5 Гц, 1H), 0,66 - 0,59 (м, 2H), 0,56 - 0,50 (м, 2H)</p>
<p>17 (B)</p>	 <p>6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-(6-{4-[(2S)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>475,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,37 (ш.с., 2H), 9,22 (с, 1H), 8,65 (д, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 8,15 (т, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, <i>J</i>=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,01 - 5,91 (м, 1H), 5,24 - 5,11 (м, 2H), 4,27 (ш. т., <i>J</i>=5,9 Гц, 2H), 3,35 - 3,23 (м, 1H), 3,18 (с, 6H), 3,14 - 3,01 (м, 1H), 2,71 (т, <i>J</i>=5,4 Гц, 3H), 1,71 (д, <i>J</i>=6,8 Гц, 3H)</p> <p>абсолютная стереохимия известна</p>

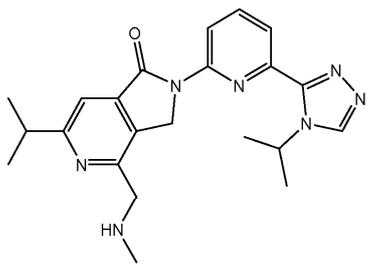
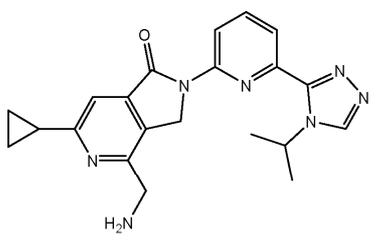
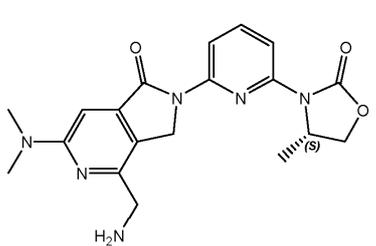
<p>18 (B)</p>	 <p>6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-трифторпентан-3-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>489,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,33 (ш.с., 2H), 9,14 (с, 1H), 8,65 (д, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 8,14 (т, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, <i>J</i>=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,99 - 5,87 (м, 1H), 5,21 - 5,08 (м, 2H), 4,25 (ш. т., <i>J</i>=5,8 Гц, 2H), 3,31 - 3,20 (м, 1H), 3,18 (с, 6H), 3,13 - 2,98 (м, 1H), 2,72 (т, <i>J</i>=5,4 Гц, 3H), 2,15 - 1,91 (м, 2H), 0,82 (т, <i>J</i>=7,4 Гц, 3H) [α]_{20D} = 3,8° (0,02 М, MeOH), >99% е.н. абсолютная стереохимия неизвестна*</p>
<p>19 (B)</p>	 <p>6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-трифторпентан-3-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>[M+Na]⁺ 489,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,32 (ш.с., 2H), 9,13 (с, 1H), 8,65 (д, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 8,14 (т, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, <i>J</i>=7,8 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,98 - 5,87 (м, 1H), 5,21 - 5,08 (м, 2H), 4,26 (ш. т., <i>J</i>=5,8 Гц, 2H), 3,30 - 3,20 (м, 1H), 3,18 (с, 6H), 3,12 - 2,99 (м, 1H), 2,72 (т, <i>J</i>=5,3 Гц, 3H), 2,14 - 1,93 (м, 2H), 0,82 (т, <i>J</i>=7,4 Гц, 3H) [α]_{20D} = -20,2° (0,02 М, MeOH), 99% е.н. абсолютная стереохимия неизвестна*</p>

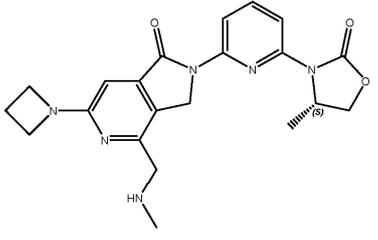
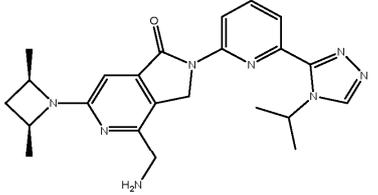
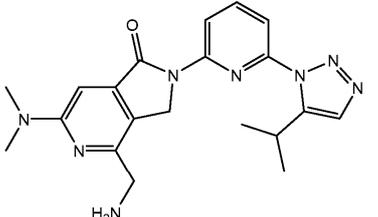
<p>20 (B)</p>	 <p>6-(диметиламино)-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>392,9</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,33 (ш.д., <i>J</i>=5,5 Гц, 2H), 9,08 (с, 1H), 8,66 (д, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 8,14 (т, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 8,01 (д, <i>J</i>=7,5 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,67 (кв., <i>J</i>=7,0 Гц, 2H), 4,34 (ш. т., <i>J</i>=5,6 Гц, 2H), 3,17 (с, 6H), 2,72 (т, <i>J</i>=5,3 Гц, 3H), 1,51 (т, <i>J</i>=7,2 Гц, 3H)</p>
<p>21 (B)</p>	 <p>2-{6-[4-(циклопропилметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>[M+Na]⁺ 441</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,33 (ш.с., 2H), 9,01 (с, 1H), 8,65 (д, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 8,17 - 8,11 (м, 1H), 8,05 (д, <i>J</i>=7,3 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,49 (д, <i>J</i>=7,3 Гц, 2H), 4,32 (ш. т., <i>J</i>=5,8 Гц, 2H), 3,18 (с, 6H), 2,73 (т, <i>J</i>=5,4 Гц, 3H), 1,46 (ш.д., <i>J</i>=7,3 Гц, 1H), 0,65 - 0,58 (м, 2H), 0,55 - 0,48 (м, 2H)</p>

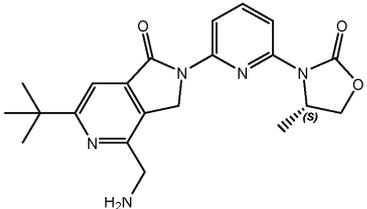
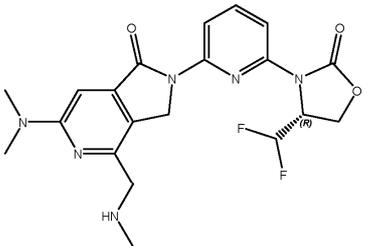
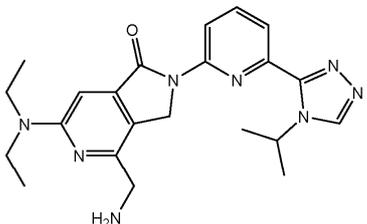
22 (E)	 <p>6-(диметиламино)-2-{5-фтор-6-[5-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	424,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,12 (ш.д., $J=3,8$ Гц, 2H), 8,38 (дд, $J=3,3, 9,0$ Гц, 1H), 8,02 - 7,96 (м, 1H), 7,89 (т, $J=9,7$ Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,32 (ш. т., $J=5,6$ Гц, 2H), 3,87 - 3,77 (м, 1H), 3,17 (с, 6H), 2,79 - 2,70 (м, 3H), 1,37 (д, $J=7,0$ Гц, 6H)
23 (F)	 <p>4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	363,9	^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 1,79 - 1,86 (д, $J=6,7$ Гц, 6H), 2,93 - 2,98 (с, 3H), 4,65 - 4,70 (с, 2H), 5,38 - 5,43 (с, 2H), 5,77 - 5,91 (п, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,89 - 7,95 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,03 - 8,10 (дд, $J=7,6, 0,8$ Гц, 1H), 8,19 - 8,28 (дд, $J=8,6, 7,6$ Гц, 1H), 8,83 - 8,98 (м, 2H), 10,11 - 10,17 (с, 1H).
24 (C)	 <p>4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	393,0	^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,93 (с, 1 H) 8,61 (дд, $J=8,25, 2,38$ Гц, 1 H) 8,07 (тд, $J=7,84, 2,48$ Гц, 1 H) 7,95 (д, $J=7,52$ Гц, 1 H) 6,72 (ш. с., 1 H) 6,64 (ш. с., 1 H) 5,55-5,62 (м, 1 H) 5,14 (ш. с., 2 H) 3,79 (с, 2 H) 2,83 (д, $J=3,67$ Гц, 3 H) 2,35 (с, 3 H) 1,59 (д, $J=6,60$ Гц, 6 H)

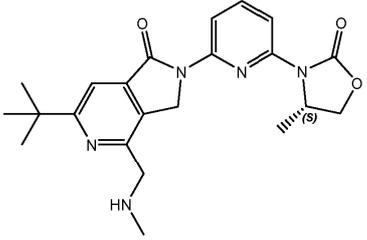
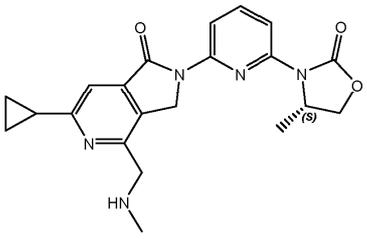
<p>25 (С)</p>	 <p>6-[(1s,4s)-7-азабицикло[2,2,1]гепт-7-ил]-4-[(метиламино)метил]-2-[6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>459,2</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 (д, J=1,47 Гц, 1 H) 8,53 (д, J=8,25 Гц, 1 H) 8,02 (т, J=7,98 Гц, 1 H) 7,88 (дд, J=7,52, 0,73 Гц, 1 H) 7,01 (с, 1 H) 5,46 (dq, J=12,75, 6,45 Гц, 1 H) 5,10 (с, 2 H) 4,56 (ш. с., 2 H) 3,85 (ш. с., 2 H) 2,36 (ш. с., 3 H) 1,60 (д, J=7,70 Гц, 4 H) 1,51 (д, J=6,60 Гц, 6 H) 1,37-1,40 (м, 4 H)</p>
<p>26 (М)</p>	 <p>4-(аминометил)-6-циклопропил-2-[6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>380,1</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,23 (д, J=7,83 Гц, 1 H) 7,96 (т, J=8,07 Гц, 1 H) 7,83 (д, J=7,83 Гц, 1 H) 7,71 (с, 1 H) 6,58 (ш. с., 1 H) 5,19 - 5,27 (м, 1 H) 5,07 - 5,15 (м, 1 H) 4,91 - 4,98 (м, 1 H) 4,60 (т, J=8,19 Гц, 1 H) 4,29 - 4,39 (м, 2 H) 4,16 (дд, J=8,44, 3,79 Гц, 1 H) 3,51 (с, 1 H) 2,28 - 2,37 (м, 1 H) 1,49 (д, J=6,36 Гц, 3 H) 1,11 - 1,22 (м, 2 H) 1,03 (дд, J=7,83, 3,18 Гц, 2 H)</p> <p>абсолютная стереохимия известна</p>

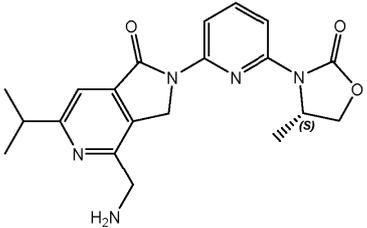
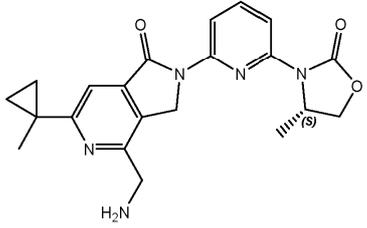
27 (C)	 <p>6-[(2R,5S)-2,5-диметилпирролидинил-1-ил]-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	461,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,94 (с, 1 H) 8,64 (д, <i>J</i> =8,31 Гц, 1 H) 8,10 (т, <i>J</i> =8,01 Гц, 1 H) 7,96 (д, <i>J</i> =7,58 Гц, 1 H) 6,61 (с, 1 H) 5,59 (дквин., <i>J</i> =13,31, 6,76, 6,76, 6,76, 6,76 Гц, 1 H) 5,17 (с, 2 H) 4,01 - 4,19 (м, 2 H) 3,83 (с, 2 H) 2,37 (с, 3 H) 2,02 - 2,14 (м, 2 H) 1,67 - 1,84 (м, 2 H) 1,59 (д, <i>J</i> =6,60 Гц, 6 H) 1,31 (д, <i>J</i> =5,99 Гц, 6 H)
28 (C)	 <p>6-[(2R,4R)-2,4-диметилазетидин-1-ил]-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	447,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,62 (д, <i>J</i> =8,44 Гц, 1H), 8,06-8,15 (м, 1H), 7,95 (д, <i>J</i> =7,58 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,53 (тд, <i>J</i> =6,51, 13,39 Гц, 1H), 5,09-5,22 (м, 2H), 4,43-4,55 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,10 (ш. т., <i>J</i> =6,48 Гц, 2H), 1,58 (д, <i>J</i> =6,60 Гц, 6H), 1,39 (д, <i>J</i> =6,11 Гц, 6H) абсолютная стереохимия известна
29 (G)	 <p>6-трет-бутил-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	420,0	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,95 (с, 1 H) 8,62 (д, <i>J</i> =8,44 Гц, 1 H) 8,06 - 8,19 (м, 1 H) 7,97 (д, <i>J</i> =7,52 Гц, 1 H) 7,63 (с, 1 H) 5,59 (дт, <i>J</i> =13,34, 6,63 Гц, 1 H) 5,30 (с, 2 H) 3,99 (с, 2 H) 2,38 (с, 3 H) 1,60 (д, <i>J</i> =6,79 Гц, 6 H) 1,39 (с, 9 H)

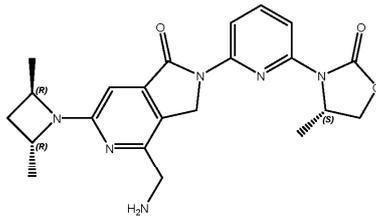
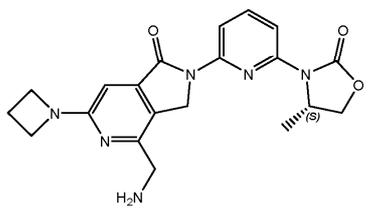
30 (C)	 <p>4-[(метиламино)метил]-6-(пропан-2-ил)-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	406,0	^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,94 (с, 1 H) 8,61 (д, $J=8,25$ Гц, 1 H) 8,09 (т, $J=7,98$ Гц, 1 H) 7,97 (д, $J=7,52$ Гц, 1 H) 7,54 (с, 1 H) 5,59 (дт, $J=13,20, 6,60$ Гц, 1 H) 5,30 (с, 2 H) 3,98 (с, 2 H) 3,17 (дт, $J=13,62, 6,85$ Гц, 2 H) 2,37 (с, 3 H) 1,60 (д, $J=6,60$ Гц, 6 H) 1,30 (д, $J=6,79$ Гц, 6 H)
31 (C)	 <p>4-(аминометил)-6-циклопропил-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	390,1	^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 8,89 - 8,97 (м, 1 H) 8,56 - 8,64 (м, 1 H) 8,05 - 8,14 (м, 1 H) 7,90 - 7,97 (м, 1 H) 7,52 - 7,62 (м, 1 H) 5,52 (дт, $J=13,34, 6,63$ Гц, 1 H) 5,28 (ш. с., 2 H) 4,08 (ш. с., 2 H) 3,17 (с, 2 H) 2,30 (ш. с., 1 H) 1,52 - 1,61 (м, 6 H) 1,03 - 1,09 (м, 2 H) 0,94 - 1,03 (м, 2 H)
32 (D)	 <p>4-(аминометил)-6-(диметиламино)-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	382,9	^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 8,43 (ш.с., 3H), 8,23 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,96 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,17 - 4,99 (м, 2H), 4,99 - 4,90 (м, 1H), 4,60 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,30 - 4,20 (м, 2H), 4,16 (дд, $J=3,6, 8,4$ Гц, 1H), 3,17 (с, 6H), 1,49 (д, $J=6,3$ Гц, 3H) абсолютная стереохимия известна

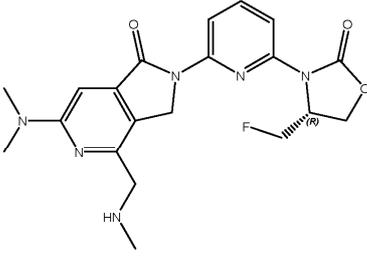
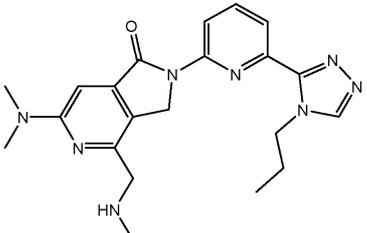
33 (M)	 <p>6-(азетидин-1-ил)-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	[M+Na] ⁺ 431,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,20 (д, J=8,03 Гц, 1H), 7,92 (т, J=8,03 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,28 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,96-5,16 (м, 2H), 4,82-4,92 (м, 1H), 4,59 (т, J=8,28 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=3,76, 8,53 Гц, 1H), 4,00 (т, J=7,40 Гц, 4H), 3,86 (д, J=1,25 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,29-2,37 (м, 2H), 1,49 (д, J=6,27 Гц, 3H) абсолютная стереохимия известна
34 (C)	 <p>4-(аминометил)-6-[(2R,4S)-2,4-диметилазетидин-1-ил]-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	433,2	¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,90 - 8,96 (м, 1 H) 8,60 (д, J=7,96 Гц, 1 H) 8,08 (т, J=7,53 Гц, 1 H) 7,91 - 7,97 (м, 1 H) 6,49 (с, 1 H) 5,54 (квин., J=6,67 Гц, 1 H) 5,19 (ш. с., 2 H) 4,06 - 4,14 (м, 2 H) 3,86 (ш. с., 2 H) 1,57 (д, J=6,45 Гц, 6 H) 1,49 (д, J=6,24 Гц, 6 H) 1,33 (с, 4 H)
35 (I)	 <p>4-(аминометил)-6-(диметиламино)-2-{6-[5-(пропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	393,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,67 (д, J=8,59 Гц, 1 H) 8,32 (ш. с., 3 H) 8,23 (т, J=8,00 Гц, 1 H) 7,84 (с, 1 H) 7,72 (д, J=7,41 Гц, 1 H) 6,90 (с, 1 H) 5,07 (с, 2 H) 4,27 (с, 2 H) 3,66 - 3,78 (м, 1 H) 3,16 (с, 6 H) 2,54 (с, 1 H) 1,30 (д, J=6,63 Гц, 6 H)

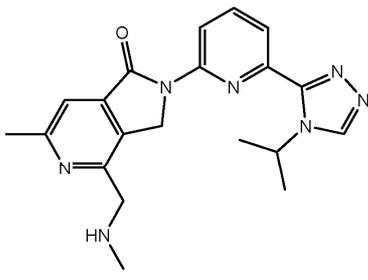
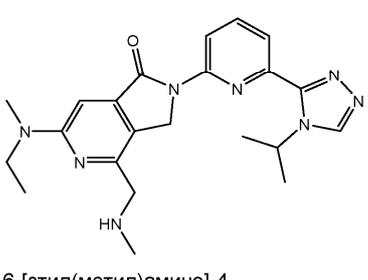
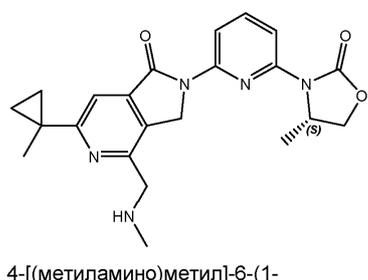
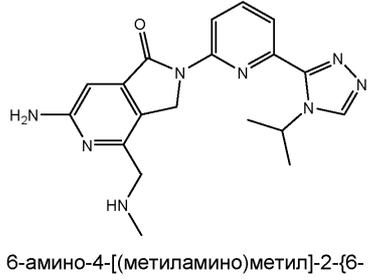
<p>36 (J)</p>	 <p>4-(аминометил)-6-трет-бутил-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>396,4</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 8,16 (д, <i>J</i>=7,95 Гц, 1 H) 7,88 (т, <i>J</i>=8,13 Гц, 1 H) 7,74 (д, <i>J</i>=8,07 Гц, 1 H) 7,53 (с, 1 H) 5,69 (с, 1 H) 5,05 - 5,34 (м, 2 H) 4,75 - 5,00 (м, 1 H) 4,52 (т, <i>J</i>=8,31 Гц, 1 H) 4,07 (дд, <i>J</i>=8,38, 3,85 Гц, 1 H) 3,95 (ш.с., 2 H) 1,42 (д, <i>J</i>=6,11 Гц, 3 H) 1,32 (с, 9 H) абсолютная стереохимия известна</p>
<p>37 (H)</p>	 <p>2-{6-[(4R)-4-(дифторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>433,5</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 8,96 (с, 1H), 8,28 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 8,01 (т, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 7,87 (д, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,78 (т, <i>J</i>=54 Гц, 1H), 5,36 - 5,25 (м, 1H), 5,07 (кв., <i>J</i>=17,0 Гц, 2H), 4,70 - 4,60 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,17 (с, 6H), 2,55 (с, 3H) абсолютная стереохимия известна</p>
<p>38 (C)</p>	 <p>4-(аминометил)-6-(диэтиламино)-2-{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>[M+Na]⁺ 442,9</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,28 (ш.д., <i>J</i>=5,8 Гц, 2H), 9,10 (с, 1H), 8,66 (д, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 8,15 (т, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 8,02 (д, <i>J</i>=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,67 (кв., <i>J</i>=7,0 Гц, 2H), 4,32 (т, <i>J</i>=5,8 Гц, 2H), 3,65 (кв., <i>J</i>=6,8 Гц, 4H), 2,73 (т, <i>J</i>=5,3 Гц, 3H), 1,52 (т, <i>J</i>=7,2 Гц, 3H), 1,16 (т, <i>J</i>=6,9 Гц, 6H)</p>

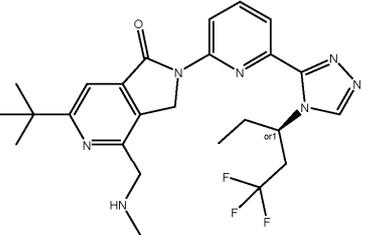
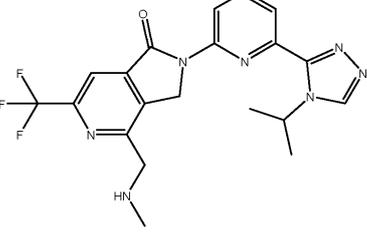
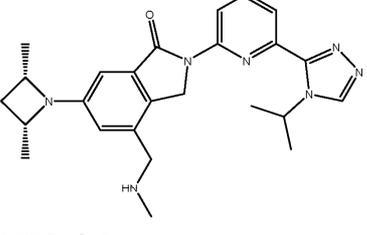
<p>39 (К)</p>	 <p>6-трет-бутил-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>410,0</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 8,14 (д, <i>J</i>=8,07 Гц, 1 H) 7,86 (т, <i>J</i>=8,07 Гц, 1 H) 7,74 (д, <i>J</i>=8,25 Гц, 1 H) 7,54 (с, 1 H) 5,03 - 5,27 (м, 2 H) 4,73 - 4,93 (м, 1 H) 4,53 (т, <i>J</i>=8,25 Гц, 1 H) 4,08 (дд, <i>J</i>=8,44, 3,85 Гц, 1 H) 3,90 (с, 2 H) 2,32 (с, 3 H) 1,44 (д, <i>J</i>=6,24 Гц, 3 H) 1,31 (с, 9 H)</p> <p>абсолютная стереохимия известна</p>
<p>40 (М)</p>	 <p>6-циклопропил-4-[(метиламино)метил]-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>394,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 8,22 (д, <i>J</i>=7,95 Гц, 1H), 7,94 (т, <i>J</i>=8,13 Гц, 1H), 7,81 (д, <i>J</i>=8,07 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 5,07-5,28 (м, 2H), 4,84-4,97 (м, 1H), 4,59 (т, <i>J</i>=8,31 Гц, 1H), 4,15 (дд, <i>J</i>=3,79, 8,44 Гц, 1H), 3,85-3,95 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,25-2,31 (м, 1H), 1,50 (д, <i>J</i>=6,24 Гц, 3H), 0,95-1,05 (м, 4H)</p> <p>абсолютная стереохимия известна</p>

<p>41 (N)</p>	 <p>4-(аминометил)-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-6-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>382,1</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 8,66 (ш.с., 3H), 8,23 (д, <i>J</i>=7,9 Гц, 1H), 7,96 (ш. т., <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 7,83 (д, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 5,30 (ш.д., <i>J</i>=18,3 Гц, 1H), 5,19 (ш.д., <i>J</i>=18,3 Гц, 1H), 4,98 (ш.с., 1H), 4,60 (ш. т., <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 4,45 - 4,31 (м, 2H), 4,16 (ш.д.д, <i>J</i>=3,2, 7,9 Гц, 1H), 3,30 - 3,14 (м, 1H), 1,49 (ш.д., <i>J</i>=6,0 Гц, 3H), 1,34 (д, <i>J</i>=6,8 Гц, 6H)</p> <p>абсолютная стереохимия известна</p>
<p>42 (M)</p>	 <p>4-(аминометил)-6-(1-метилциклопропил)-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>394,4</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 8,31 (с., 2H), 8,23 (д, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 7,97 (т, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 7,83 (д, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 5,28 - 5,09 (м, 2H), 5,00 - 4,92 (м, 1H), 4,60 (т, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 4,44 - 4,34 (м, 2H), 4,17 (дд, <i>J</i>=3,9, 8,4 Гц, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,50 (д, <i>J</i>=6,2 Гц, 3H), 1,48 - 1,43 (м, 2H), 0,91 (д, <i>J</i>=2,9 Гц, 2H)</p> <p>абсолютная стереохимия известна</p>

<p>43 (M)</p>	 <p>4-(аминометил)-6-[(2R,4R)-2,4-диметилазетидин-1-ил]-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>[M+Na]⁺ 444,8</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 8,21 (д, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 7,93 (т, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 7,80 (д, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,16 - 5,01 (м, 2H), 4,98 - 4,88 (м, 1H), 4,59 (т, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 4,52 - 4,42 (м, 2H), 4,14 (дд, <i>J</i>=3,8, 8,4 Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 2,09 (т, <i>J</i>=6,5 Гц, 2H), 1,48 (д, <i>J</i>=6,2 Гц, 3H), 1,38 (д, <i>J</i>=6,1 Гц, 6H)</p> <p>абсолютная стереохимия известна</p>
<p>44 (M)</p>	 <p>4-(аминометил)-6-(азетидин-1-ил)-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>394,9</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 8,22 (д, <i>J</i>=7,7 Гц, 1H), 7,93 (т, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 7,80 (д, <i>J</i>=7,7 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 5,20 - 5,02 (м, 2H), 4,93 (ддд, <i>J</i>=3,8, 6,2, 8,1 Гц, 1H), 4,59 (т, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 4,14 (дд, <i>J</i>=3,8, 8,4 Гц, 1H), 4,02 (т, <i>J</i>=7,3 Гц, 4H), 3,90 (с, 2H), 2,40 - 2,34 (м, 2H), 1,48 (д, <i>J</i>=6,1 Гц, 3H)</p> <p>абсолютная стереохимия известна</p>

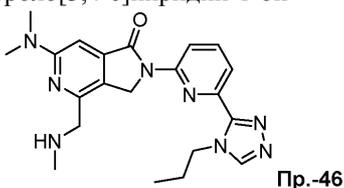
<p>45 (H)</p>	 <p>6-(диметиламино)-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>415,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,98 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,06 (дт, J=25,4, 13,9 Гц, 4H), 4,80 (дд, J=45,7, 10,1 Гц, 1H), 4,65 (т, J=8,9 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,14 (с, 6H), 2,58 (с, 3H).</p> <p>абсолютная стереохимия известна</p>
<p>46 (C)</p>	 <p>6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	<p>406,9</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,63 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,12 - 8,06 (м, 1H), 8,03 - 7,99 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,58 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,12 (с, 6H), 2,41 (с, 3H), 1,94 - 1,83 (м, 2H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H)</p>

47 (C)	 <p>6-метил-4-[(метиламино)метил]-2-{{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	[M+Na] ⁺ 400,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,56 (ш.с., 2H), 9,41 (с, 1H), 8,68 (д, J=7,82 Гц, 1H), 8,18 (т, J=8,07 Гц, 1H), 7,99 (д, J=7,09 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 5,51(тд, J=6,71, 13,36 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,43 (ш.с., 2H), 2,63-2,76 (м, 6H), 1,64 (д, J=6,72 Гц, 6H)
48 (C)	 <p>6-[этил(метил)амино]-4-[(метиламино)метил]-2-{{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	421,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,95 (с, 1 H) 8,63 (д, J=8,31 Гц, 1 H) 8,09 (т, J=8,01 Гц, 1 H) 7,96 (д, J=7,34 Гц, 1 H) 6,75 (с, 1 H) 5,59 (квин., J=6,76 Гц, 1 H) 5,17 (с, 2 H) 3,82 (с, 2 H) 3,55 - 3,70 (м, 2 H) 3,05 (с, 3 H) 2,36 (с, 3 H) 1,59 (д, J=6,72 Гц, 6 H) 1,10 (т, J=6,97 Гц, 3 H)
49 (M)	 <p>4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2-{{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	408,6	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,89 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,98 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 5,25 - 5,07 (м, 2H), 4,99 - 4,89 (м, 1H), 4,61 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,51 (ш.с., 2H), 4,17 (дд, J=3,9, 8,3 Гц, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,59 (с, 3H), 1,50 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,43 (д, J=3,9 Гц, 2H), 0,93 (д, J=2,8 Гц, 2H) абсолютная стереохимия известна
50 (C)	 <p>6-амино-4-[(метиламино)метил]-2-{{6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	379,1	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,40 - 8,49 (м, 1 H) 8,05 - 8,16 (м, 1 H) 7,57 - 7,67 (м, 1 H) 7,42 - 7,49 (м, 1 H) 6,79 (ш.с., 1 H) 6,71 (ш.с., 1 H) 6,62 (ш.с., 1 H) 6,40 (с, 1 H) 4,89 - 4,99 (м, 1 H) 4,51 - 4,67 (м, 2 H) 3,77 (с, 2 H) 2,24 (с, 3 H) 1,04 - 1,15 (м, 6 H)

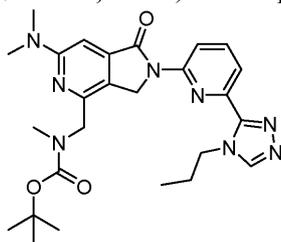
51 (G)	 <p>6-трет-бутил-4-[(метиламино)метил]-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-трифторпентан-3-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	502,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,89 (с, 1H), 8,70 (дд, <i>J</i> =0,67, 8,50 Гц, 1H), 8,00 (дд, <i>J</i> =7,70, 8,44 Гц, 1H), 7,85 (дд, <i>J</i> =0,79, 7,64 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 5,84-6,03 (м, 1H), 5,07-5,29 (м, 2H), 3,95 (с, 2H), 2,95-3,11 (м, 1H), 2,71-2,93 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,86-2,17 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 0,80-0,90 (м, 3H) [α] _D 22 = -6,6°, (0,2 М, MeOH), >99% е.н. абсолютная стереохимия неизвестна*
52 (L)	 <p>4-[(метиламино)метил]-2-[6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-6-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	432,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,22 (ш.с., 2 H) 8,96 (с, 1 H) 8,63 (дд, <i>J</i> =8,31, 0,73 Гц, 1 H) 8,36 (с, 1 H) 8,18 (дд, <i>J</i> =8,31, 7,58 Гц, 1 H)
53 (C)	 <p>6-[(2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2,4-диметилазетидин-1-ил]-4-[(метиламино)метил]-2-[6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	447	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,95 (с, 1 H) 8,56 - 8,70 (м, 1 H) 8,06 - 8,15 (м, 1 H) 7,92 - 8,00 (м, 1 H) 6,53 (с, 1 H) 5,49 - 5,70 (м, 1 H) 5,19 (с, 2 H) 4,01 - 4,18 (м, 2 H) 3,82 (с, 2 H) 2,61-2,68 (м, 1 H) 2,35 (с, 3 H) 1,61 - 1,70 (м, 1 H) 1,59 (д, <i>J</i> =6,72 Гц, 6 H) 1,50 (д, <i>J</i> =6,11 Гц, 6 H)

* Использование или 1 в структуре и ξ в названии указывает на хиральный центр, который был разделен на два отдельных энантиомера, но конкретный энантиомер не подтвержден; в структуре нарисован сплошной или пунктирный клин, но реальный энантиомер может быть другим энантиомером.

Пример 46: 6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Стадия 1: трет-бутил ((6-(диметиламино)-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамат



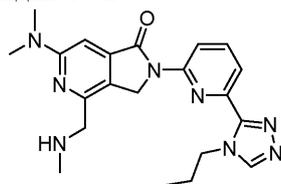
Смесь из промежуточного соединения 3 (1,33 г, 4,15 ммоль), промежуточного соединения 13 (1,16 г, 4,36 ммоль), Pd₂(dba)₃ (380 мг, 0,415 ммоль), Xantphos (480 г, 0,830 ммоль), и K₃PO₄ (2,64 г, 12,5 ммоль) в 1,4-диоксане (46 мл) дегазировали N₂ в течение 5 мин и перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь анализировали при помощи РХ-МС анализа, который показывает расходование выходного вещества. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой Celite® и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в EtOAc (15 мл) в течение 10 мин, и твердые вещества собирали фильтрацией. Отфильтрованный корж промывали EtOAc (4×) и потом сушили в вакууме. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 0-100% EtOAc/гептан потом 10% MeOH/EtOAc) с получением светло-желтого твердого вещества. Материал растворяли в 1:9 EtOH/ДХМ и обрабатывали Ultra-pure Si-Thio SiO₂ (1,59 г). Смесь перемешивали в течение 2 ч и фильтровали. Отфильтрованный корж промывали 1:9 EtOH/ДХМ, и объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 1:9 EtOH/ДХМ и обрабатывали Ultra-pure Si-Thio SiO₂ (1,32 г). Смесь перемешивали в течение 3 ч и потом фильтровали. Отфильтрованный корж промывали 1:9 EtOH/ДХМ, и объединенный фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в 1:9 EtOH и обрабатывали Ultra-pure Si-Thio SiO₂ (1,22 г). Смесь перемешивали в течение 16 ч и потом фильтровали. Отфильтрованный корж промывали 1:9 EtOH/ДХМ. Объединенный фильтрат концентрировали досуха, отримуючи трет-бутил ((6-(диметиламино)-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамат (2,08 г, 95% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (с, 1H), 8,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,09 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,05 (д, J=11,7 Гц, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,52-4,46 (м, 2H), 3,09 (с, 6H), 2,92 (с, 3H), 1,88-1,76 (м, 2H), 1,40-1,19 (м, 9H), 0,87 (т, J=7,4 Гц, 3H); РХ-МС m/z (ЭСИ+) для (C₂₆H₃₄N₈O₃), 507,4 (M+H)⁺.

Альтернативная стадия 1: трет-бутил ((6-(диметиламино)-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамат.

К раствору трет-бутил [[6-(диметиламино)-4-(диметилкарбамоил)-3-формилпиридин-2-ил]метил]метилкарбамата (3e) (500 мг, 1,37 ммоль) и 6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-амин (Промежуточное соединение 16) (293 мг, 1,44 ммоль) в MeOH (9,1 мл) добавляли декаборан (62,0 мг, 0,508 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и потом добавляли раствор NaOMe (25% в MeOH, 5,02 мл, 22,0 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч, получая желтую суспензию. Добавляли дополнительное количество NaOMe (0,5M в MeOH, 13,7 мл, 6,86 ммоль), и смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и желтые твердые вещества собирали фильтрацией. Отфильтрованный корж промывали H₂O (2×3 мл) и сушили в вакууме с получением трет-бутил ((6-(диметиламино)-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (518 мг, 75% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. РХ-МС m/z (ЭСИ+) для (C₂₆H₃₄N₈O₃), 507,5 (M+H)⁺.

Стадия 2: 6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он

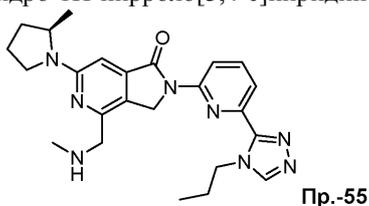


К суспензии из трет-бутил ((6-(диметиламино)-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (1,96 г, 3,87 ммоль) в MeOH (20 мл) медленно добавляли раствор HCl (4,0M в 1,4-диоксане, 19,3 мл, 77,4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C и потом давали медленно нагреться до комнатной температуры. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Твердые вещества растворяли в смеси 1:9 MeOH/ДХМ (80 мл), охлаждали до 0°C, и

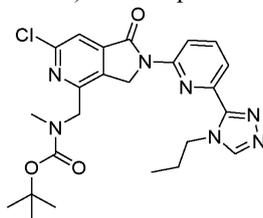
затем перемешивали с насыщенным водным Na_2CO_3 (25 мл) в течение 20 мин. Смесь разделяли. Водный слой экстрагировали 1:19 $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (2×30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Твердые вещества суспендировали в EtOAc при 40°C в течение 40 мин. Твердые вещества собирали при помощи фильтрации. Отфильтрованный корж промывали EtOAc , и потом сушили в течение 16 ч в вакуумном шкафу при 30°C с получением 6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (1,42 г, 90% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (с, 1Н), 8,62 (дд, $J=8,4$, 1,0 Гц, 1Н), 8,11-8,04 (м, 1Н), 8,00 (дд, $J=7,7$, 1,0 Гц, 1Н), 6,78 (с, 1Н), 5,14 (с, 2Н), 4,57 (дд, $J=7,9$, 6,5 Гц, 2Н), 3,80 (с, 2Н), 3,09 (с, 6Н), 2,35 (с, 3Н), 1,88 (г, $J=7,4$ Гц, 2Н), 0,93 (т, $J=7,4$ Гц, 3Н); РХ-МС m/z (ЭСИ+) для $(\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O})$, 407,3 (M+H) $^+$.

Пример 55: 4-[(метиламино)метил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



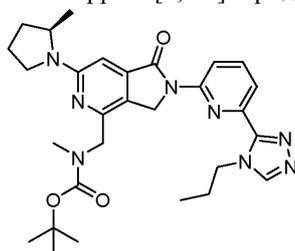
Стадия 1: трет-бутил ({6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамат



К раствору промежуточного соединения 2 (430 мг, 1,38 ммоль), промежуточного соединения 13 (368 мг, 1,38 ммоль), K_2CO_3 (419 мг, 3,03 ммоль), и N,N -диметилэтилендиамина (60,7 мг, 0,690 ммоль) в MeCN (10,0 мл) добавляли CuI (65,7 мг, 0,345 ммоль). Смесь барботировали N_2 в течение 5 мин и потом перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч в атмосфере под действием микроволнового излучения. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли H_2O (10 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин и потом фильтровали. Отфильтрованный корж промывали H_2O (3×3 мл) и сушили в вакууме. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (12 г SiO_2 , EtOAc) с получением трет-бутил ({6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (430 мг, 63% выход) в виде желтого стекловидного вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,68 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 8,02-7,92 (м, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 5,14 (с, 2Н), 4,76-4,50 (м, 4Н), 2,97 (с, 3Н), 1,97-1,80 (м, 2Н), 1,37 (с, 9Н), 0,94 (с, 3Н); m/z (ЭСИ+) для $(\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O}_3)$, 498,2 (M+H) $^+$.

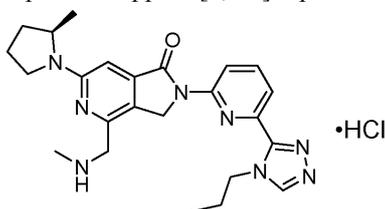
Стадия 2: трет-бутил метил({6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамат



Раствор трет-бутил ({6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (200 мг, 0,402 ммоль) и Cs_2CO_3 (720 мг, 2,21 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) барботировали аргоном в течение 3 мин, и добавляли RuPhos Pd G3 (33,6 мг, 0,0402 ммоль). Смесь барботировали аргоном в течение 3 мин, и добавляли (2R)-2-метилпирролидинил (171 мг, 2,01 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь фильтровали, и отфильтрованный корж промывали ДХМ (2×10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (8 г SiO_2 , EtOAc) с получением трет-бутил метил({6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (210 мг, 96% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,82-8,62 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,17-8,09 (м, 1H), 7,97-7,89 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,13-4,85 (м, 2H), 4,76-4,58 (м, 2H), 4,64-4,42 (м, 2H), 4,35-4,19 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 2H), 3,67-3,57 (м, 1H), 3,46-3,31 (м, 1H), 3,01 (ш.с., 3H), 2,19-2,08 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,81-1,74 (м, 1H), 1,48-1,31 (м, 9H), 1,27 (д, $J=6,1$ Гц, 3H), 0,98 (т, $J=6,3$ Гц, 3H); m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_3$), 547,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

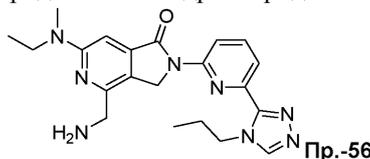
Стадия 3: 4-[(метиламино)метил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она гидрохлоридная соль



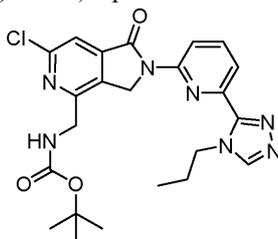
К раствору трет-бутил метил({6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (210 мг, 0,384 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) при 0°C добавляли раствор HCl (1,0M в EtOAc , 5,0 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч с получением суспензии. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Суспензию фильтровали. Отфильтрованный корж промывали ДХМ (5 мл) и сушили в вакууме. Материал растворяли в H_2O (30 мл), и сушили путем лиофилизации с получением 4-[(метиламино)метил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она, выделяли как гидрохлорид (170 мг, 92% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,68 (с, 1H), 8,53 (дт, $J=6,2, 2,9$ Гц, 1H), 8,04-7,98 (м, 1H), 7,94 (дт, $J=8,0, 2,8$ Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,06-4,98 (м, 2H), 4,56-4,48 (м, 2H), 3,84 (2H obscured by растворник peak), 3,28 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,46-2,34 (м, 3H), 2,09-1,96 (м, 2H), 1,96-1,89 (м, 1H), 1,88-1,74 (м, 4H), 1,74-1,63 (м, 1H), 1,15 (д, $J=6,1$ Гц, 3H), 0,90 (т, $J=7,4$ Гц, 3H); m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}$), 447,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 56: 4-(аминометил)-6-[этил(метил)амино]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она гидрохлорид



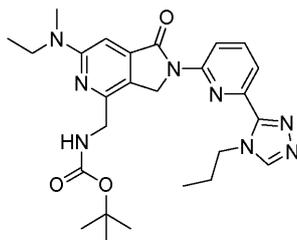
Стадия 1: трет-бутил ({6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамат



К раствору промежуточного соединения 7 (300 мг, 1,01 ммоль), промежуточного соединения 13 (306 мг, 2,22 ммоль), N,N -диметилендиамин (44,4 мг, 0,504 ммоль) и K_2CO_3 (306 мг, 2,22 ммоль) в MeCN (10,0 мл) добавляли CuI (48,0 мг, 0,252 ммоль), и смесь барботировали аргоном в течение 5 мин. Смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч под действием микроволнового излучения. ТСХ анализ показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли H_2O (80 мл). Смесь фильтровали, и отфильтрованный корж промывали H_2O (3×5 мл) и сушили в вакууме с получением трет-бутил ({6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (290 мг, 60% выход) в виде коричневого твердого вещества.

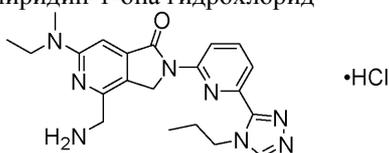
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78 (с, 1H), 8,59 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,18-8,07 (м, 1H), 8,01 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,55 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,58 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,39 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 1,83 (кв., $J=7,4$ Гц, 2H), 1,35 (с, 9H), 0,86 (т, $J=7,3$ Гц, 3H); m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{O}_3$), 484,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: трет-бутил ({6-[этил(метил)амино]-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамат



Раствор трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (290 мг, 0,599 ммоль) и Cs_2CO_3 (586 мг, 1,8 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) барботировали аргоном в течение 3 мин, и добавляли RuPhos Pd G3 (50,1, 0,0599 ммоль). Смесь барботировали аргоном в течение 3 мин, и добавляли N-метилетанамин (70,8 мг, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч в атмосфере Ar. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток очищали с использованием препаративной ТСХ (SiO_2 , 1:20 MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил ((6-[этил(метил)амино]-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (90 мг, 30% выход) в виде желтого твердого вещества, m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_3$), 507,3 (M+H)⁺.

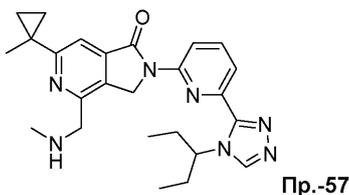
Стадия 3: 4-(аминометил)-6-[этил(метил)амино]-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она гидрохлорид



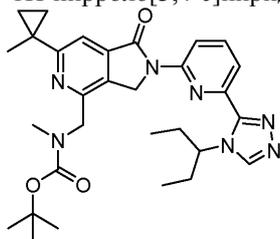
К раствору трет-бутил ((6-[этил(метил)амино]-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (90 мг, 0,18 ммоль) в EtOAc (5,0 мл) добавляли раствор HCl (4,0M в EtOAc, 3,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 20 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой YMC-Actus Triart C-18 (150×30 мм, 5 мкм размер частиц), которую элюировали 11-51% MeCN/H₂O (+0,05% HCl) со скоростью потока 30 мл/мин, чтобы получить 4-(аминометил)-6-[этил(метил)амино]-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он, выделенный в виде гидрохлорида (37 мг, 47% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,48 (с, 3H), 8,16-8,09 (м, 1H), 8,02 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,59 (т, J=7,3 Гц, 2H), 4,22 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,71 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,11 (с, 3H), 1,89 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 1,11 (т, J=6,9 Гц, 3H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H); m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}$), 407,3 (M+H)⁺.

Пример 57: 4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2-[6-[4-(пентан-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Стадия 1: трет-бутил метил{[6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-2-[6-[4-(пентан-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]метил}карбамат

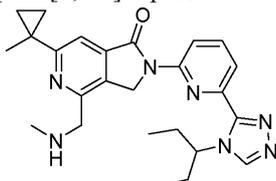


К смеси из промежуточного соединения 8 (100 мг, 0,302 ммоль), промежуточного соединения 14 (89,1 мг, 0,302 ммоль) и K_3PO_4 (192 мг, 0,905 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) в атмосфере N₂ добавляли Pd₂(dba)₃ (27,6 мг, 0,0302 ммоль) и Xantphos (34,9 мг, 0,0603 ммоль). Смесь барботировали N₂ в течение двух мин. Смесь перемешивали при 85°C в течение 18 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли H₂O (1,5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединен-

ные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали. Остаток очищали с использованием препаративной ТСХ (SiO_2 , 1:30 MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил метил{[6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-2-{6-[4-(пентан-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]метил}карбамата (100 мг, 61% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,92 (с, 1Н), 8,61 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 8,14-8,06 (м, 1Н), 7,93 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 5,17 (д, $J=23,7$ Гц, 2Н), 4,53 (с, 2Н), 2,92 (с, 3Н), 1,99-1,83 (м, 1Н), 1,54 (с, 3Н), 1,38 (с, 5Н), 1,23 (с, 4Н), 1,18 (с, 4Н), 0,91-0,82 (м, 4Н), 0,78 (т, $J=7,4$ Гц, 6Н); m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_3$), 546,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

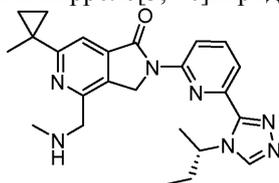
Стадия 2: 4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2-{6-[4-(пентан-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Раствор трет-бутил метил{[6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-2-{6-[4-(пентан-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]метил}карбамата (100 мг, 0,183 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) охлаждали до 0°C , и ТФО (1,0 мл) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (50 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO_3 (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Твердые вещества сушили путем лиофилизации с получением 4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2-{6-[4-(пентан-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (33 мг, 40% выход) в виде почти белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,93 (с, 1Н), 8,65 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 8,14-8,06 (м, 1Н), 7,96 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 5,43 (тд, $J=8,7$, 4,3 Гц, 1Н), 5,26 (с, 2Н), 3,91 (с, 2Н), 2,34 (с, 4Н), 1,99-1,86 (м, $J=6,7$ Гц, 4Н), 1,56 (с, 3Н), 1,25 (п, $J=3,5$ Гц, 2Н), 0,87 (кв., $J=3,6$ Гц, 2Н), 0,83 (с, 6Н); m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}$), 446,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 58: 2-(6-{4-[(2S)-бутан-2-ил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он

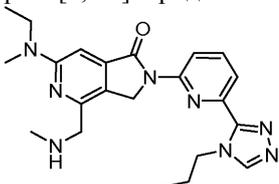


Пр.-58

Смесь из промежуточного соединения 8 (68,4 мг, 0,206 ммоль), промежуточного соединения 15 (58,0 мг, 0,210 ммоль), K_2CO_3 (71,3 мг, 0,516 ммоль), N,N -диметилендиамин (8,61 мг, 0,0977 ммоль), и CuI (9,3 мг, 0,0488 ммоль) перемешивали при 120°C в течение 90 мин под действием микроволнового излучения. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через Celite®. Отфильтрованный корж промывали 10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$, и объединенный фильтрат концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (2,0 мл), и добавляли ТФО (1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием препаративной SFC с колонкой ZymorSPHERE HADP (4,6×150 мм, 5 мкм размер частиц), которую элюировали 5-50% MeOH/CO_2 со скоростью потока 4,0 мл/мин с получением (57,6 мг, 65% выход) в виде твердого вещества.

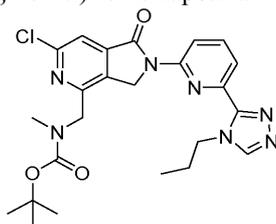
^1H ЯМР (600 МГц, DMCO-d_6) δ 8,92 (с, 1Н), 8,61 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 8,15-8,07 (м, 1Н), 7,93 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 5,31 (п, $J=7,2$ Гц, 1Н), 5,25-5,17 (м, 2Н), 4,35 (с, 2Н), 2,68 (с, 3Н), 1,92 (ддп, $J=36,2$, 14,6, 7,4 Гц, 2Н), 1,57 (д, $J=8,2$ Гц, 6Н), 1,42-1,37 (м, 2Н), 0,91 (д, $J=5,4$ Гц, 2Н), 0,82 (т, $J=7,3$ Гц, 3Н); m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}$), 432,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 59: 6-[этил(метил)амино]-4-[(метиламино)метил]-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Пр.-59

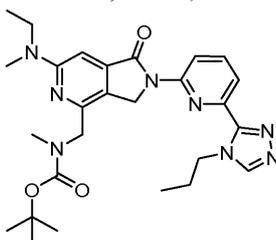
Стадия 1: трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамат



К раствору промежуточного соединения 2 (200 мг, 0,642 ммоль), промежуточного соединения 13 (180 мг, 0,674 ммоль), K_2CO_3 (195 мг, 1,41 ммоль), и N,N-димилетилэтилендиамина (28,3 мг, 0,321 ммоль) в MeCN (7,0 мл) добавляли CuI (30,5 мг, 0,160 ммоль). Смесь барботировали аргоном в течение 5 мин и потом перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч в атмосфере под действием микроволнового излучения. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь разбавляли H_2O (30 мл). Полученный в результате осадок собирали при помощи фильтрации. Отфильтрованный корж перемешивали в EtOAc (100 мл) и фильтровали, чтобы удалить нерастворенные твердые вещества. Фильтрат концентрировали досуха с получением трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (270 мг, 85% выход) в виде серого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,78 (с, 1H), 8,60 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,17 - 8,10 (м, 1H), 8,00 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,60-4,54 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 1,81 (с, 2H), 1,37 (с, 5H), 1,24 (с, 4H), 0,86 (т, J=7,3 Гц, 3H); m/z (ЭСИ+) для ($C_{24}H_{28}ClN_7O_3$), 498,2 (M+H) $^+$.

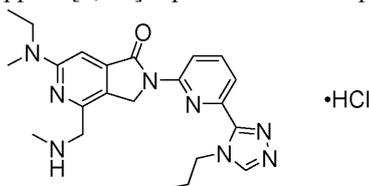
Стадия 2: трет-бутил ((6-[этил(метил)амино]-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамат



Смесь из трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (270 мг, 0,542 ммоль), N-метилэтанамин (64,1 мг, 1,08 ммоль), и добавляли Cs_2CO_3 (530 мг, 1,63 ммоль) в 1,4-диоксане (8,0 мл) барботировали аргоном в течение 3 мин и $RuPhos Pd G3$ (45,4 мг, 0,542 ммоль). Смесь барботировали аргоном в течение дополнительных 3 мин и потом перемешивали при 100°C в течение 18 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием препаративной ТСХ (1:20 MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил ((6-[этил(метил)амино]-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (99 мг, 35% выход) в виде коричневого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,76 (с, 1H), 8,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,12-8,06 (м, 1H), 7,98 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,09-5,00 (м, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,68-3,60 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 1,90-1,77 (м, 2H), 1,38 (с, 4H), 1,23 (с, 5H), 1,07 (д, J=7,9 Гц, 3H), 0,89 (т, J=7,5 Гц, 3H); m/z (ЭСИ+) для ($C_{27}H_{36}N_8O_3$), 521,4 (M+H) $^+$.

Стадия 3: 6-[этил(метил)амино]-4-[(метиламино)метил]-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она гидрохлорид

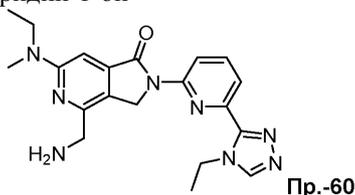


Раствор трет-бутил ((6-[этил(метил)амино]-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (99 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (20 мл) охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали раствором HCl (4,0M в EtOAc, 5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой YMC-Actus Triart C18 (150x30 мм, 5 мкм размер частиц), которую элюировали 12-

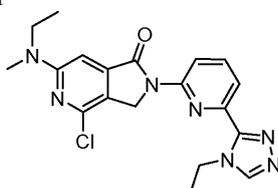
52% MeCN/H₂O (+0,05% HCl) со скоростью потока 30 мл/мин с получением 6-[этил(метил)амино]-4-[(метиламино)метил]-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она, выделяли как гидрохлорид (62,2 мг, 72% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,15 (д, J=8,2 Гц, 2H), 8,85 (с, 1H), 8,65 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,16-8,10 (м, 1H), 8,04-7,98 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,58 (т, J=7,2 Гц, 2H), 4,33 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,72 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,73 (т, J=5,4 Гц, 3H), 1,87 (г, J=7,4 Гц, 2H), 1,12 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H); m/z (ЭСИ+) для (C₂₂H₂₈N₈O), 421,2 (M+H)⁺.

Пример 60: 4-(аминометил)-6-[этил(метил)амино]-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он

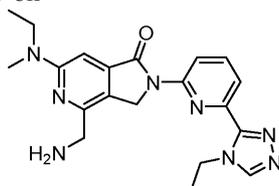


Стадия 1: 4-хлор-6-[этил(метил)амино]-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Смесь из 4-хлор-6-[этил(метил)амино]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (промежуточного соединения 9) (123 мг, 0,487 ммоль), промежуточного соединения 12 (110 мг, 0,487 ммоль), K₂CO₃ (196 мг, 1,42 ммоль), N,N-диметилендиамин (28,4 мг, 0,322 ммоль) и CuI (30,7 мг, 0,161 ммоль) в MeCN (4,0 мл) перемешивали при 120°C в течение 90 мин под действием микроволнового излучения. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь фильтровали через Celite®. Отфильтрованный корж промывали 10% MeOH/ДХМ, и объединенный фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (12 г SiO₂, 0-10% MeOH/ДХМ) с получением 4-хлор-6-[этил(метил)амино]-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (173 мг, 89% выход) в виде желтого твердого вещества, m/z (APCI+) для (C₁₉H₂₀ClN₇O), 398,2 (M+H)⁺.

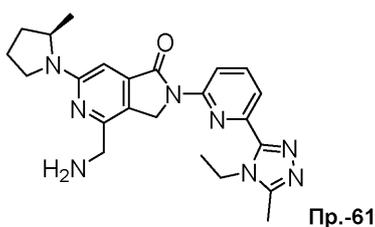
Стадия 2: 4-(аминометил)-6-[этил(метил)амино]-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



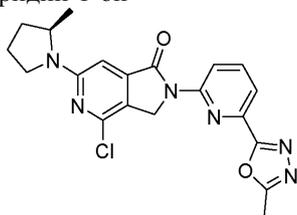
Смесь из 4-хлор-6-[этил(метил)амино]-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (172 мг, 0,432 ммоль), калия N-Вос-аминометилтрифторбората (205 мг, 0,865 ммоль), K₂CO₃ (299 мг, 2,16 ммоль), cataCXium A (31,0 мг, 0,0865 ммоль), Pd(OAc)₂ (19,4 мг, 0,0865 ммоль) и тетрафторбората тетраэтиламмония (93,8 мг, 0,432 ммоль) в трет-АмОН (4,0 мл) и H₂O (0,4 мл) перемешивали при 110°C в течение 20 ч в атмосфере N₂. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток загружали в ДХМ (2,0 мл) и обрабатывали ТФО (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч и потом концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием препаративной SFC с колонкой Princeton SFC HA-Morpholine (150×4,6 мм, 5 мкм размер частиц), которую элюировали 5-50% MeOH/CO₂ со скоростью потока 4,0 мл/мин с получением 4-(аминометил)-6-[этил(метил)амино]-2-[6-(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (114,4 мг, 67% выход) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,32 (с, 3H), 8,12-8,06 (м, 1H), 7,98 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,61 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,70 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,11 (с, 3H), 1,47 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,12 (т, J=7,0 Гц, 3H); m/z (APCI+) для (C₂₀H₂₄N₈O), 393,0 (M+H)⁺.

Пример 61: 4-(аминометил)-2-[6-(4-этил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



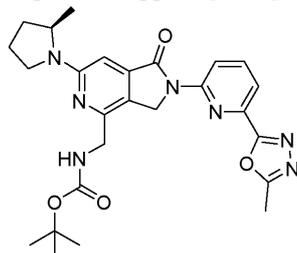
Стадия 1: 4-хлор-2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Смесь из промежуточного соединения 10 (142 мг, 0,593 ммоль), промежуточного соединения 4 (120 мг, 0,477 ммоль), K_2CO_3 (145 мг, 1,05 ммоль), CuI (22,7 мг, 0,119 ммоль) и N,N -диметилендиамин (21,0 мг, 0,238 ммоль) в $MeCN$ (3,0 мл) перемешивали при $120^\circ C$ в течение 90 мин под действием микроволнового излучения. РХ-МС анализ показал расхождение исходного вещества. Смесь концентрировали досуха, и остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO_2 , 1:1 $EtOAc$ /ДХМ) с получением 4-хлор-2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (162 мг, 83% выход) в виде бледно-желтой пены.

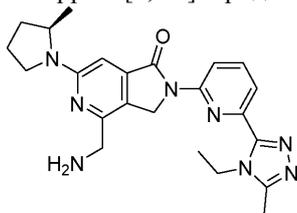
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,79 (д, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,91-8,08 (м, 2H), 6,76 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,23 (квин., $J=5,84$ Гц, 1H), 3,59-3,70 (м, 1H), 3,36-3,50 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,10-2,29 (м, 2H), 1,97-2,09 (м, 1H), 1,74-1,86 (м, 1H), 1,28 (д, $J=6,36$ Гц, 3H); m/z (APCI+) для ($C_{20}H_{19}ClN_6O_2$), 411,0 ($M+H$) $^+$.

Стадия 2: трет-бутил ((2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамат



Смесь из 4-хлор-2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (160 мг, 0,389 ммоль), калия N -восаминометилтрифторбората (369 мг, 1,56 ммоль), $cataCXium$ (27,9 мг, 0,0779 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (17,5 мг, 0,0779 ммоль) и тетрафторбората тетраэтиламмония (84,5 мг, 0,389 ммоль) в $t-BuOH$ (6,0 мл) и H_2O (0,6 мл) перемешивали при $110^\circ C$ в течение 18 ч. РХ-МС анализ показал расхождение исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (12 г SiO_2 , 30-100% $EtOAc$ /гептан) с получением трет-бутил ((2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (182 мг, 92% выход) в виде белого твердого вещества. m/z (APCI+) для ($C_{26}H_{31}N_7O_4$), 506,2 ($M+H$) $^+$.

Стадия 3: 4-(аминометил)-2-[6-(4-этил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он

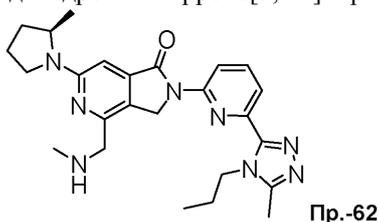


Смесь из трет-бутил ((2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (84 мг, 0,17 ммоль), этиламингидрохлорида (279 мг, 3,42 ммоль), и ТЕА (353 мг, 3,49 ммоль) в NMP (1,0 мл) перемешивали при $140^\circ C$ в течение 18 ч. РХ-МС анализ показал расхождение исходного вещества. Ре-

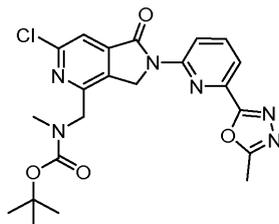
акционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (0-10% MeOH/ДХМ). Желаемые фракции концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (5,0 мл) и обрабатывали раствором HCl (4,0 н. в 1,4-диоксан, 1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 4 ч и потом концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой Phenomenex Gemini NX C18 (150×21,2 мм, 5 мкм размер частиц), которую элюировали 30-100% MeCN/H₂O (+10 mM NH₄OAc) со скоростью потока 40 мл/мин с получением трет-бутил ({6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (24,0 мг, 33% выход) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (дд, J=8,3, 0,9 Гц, 1H), 8,08-8,01 (м, 1H), 7,96 (дд, J=7,7, 1,0 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,56 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,31-4,20 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,53-3,43 (4H obscured by растворник peak), 3,21 (с, 3H), 2,15-2,03 (м, 2H), 1,45 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (д, J=6,2 Гц, 3H); m/z (APCI+) для (C₂₃H₂₈N₈O), 433,3 (M+H)⁺.

Пример 62: 4-[(метиламино)метил]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



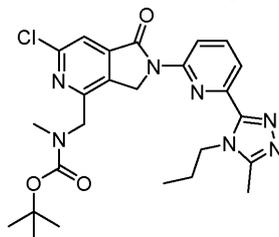
Стадия 1: трет-бутил ({6-хлор-2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамат



Смесь из промежуточного соединения 2 (200 мг, 0,642 ммоль), промежуточного соединения 4 (154 мг, 0,642 ммоль), K₂CO₃ (195 мг, 1,41 ммоль), CuI (30,5 мг, 0,160 ммоль) и N,N-диметилендиамин (28,3 мг, 0,321 ммоль) в MeCN (2,0 мл) барботировали N₂ в течение 5 мин и потом перемешивали при 120°C в течение 100 мин под действием микроволнового излучения. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь фильтровали через слой Celite®, и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO₂, 0-70% [8:1:1 EtOAc/MeOH/ДХМ]/гептан) с получением трет-бутил ({6-хлор-2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (217 мг, 72% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,22-8,14 (м, 1H), 8,00 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,43 (с, 4H), 1,36 (с, 5H); m/z (ЭСИ+) для (C₂₂H₂₃ClN₆O₄), 471,3 (M+H)⁺.

Стадия 2: трет-бутил ({6-хлор-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамат

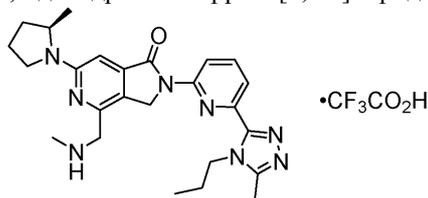


Данную реакцию проводили двумя параллельными партиями. К смеси из трет-бутил ({6-хлор-2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (100 мг, 0,212 ммоль) и уксусной кислоты (31,9 мг, 0,531 ммоль) в MeCN (2,5 мл) добавляли N-пропиламина гидрохлорид (203 мг, 2,12 ммоль) и ТЕА (215 мг, 2,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали досуха. Объединенные реакционные неочищенные остатки очищали с использованием флэш-хроматографии (12 г SiO₂, 40-100% EtOAc/гептан потом 10% MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил ({6-хлор-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-

1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (68,4 мг, 31% выход) в виде почти белой пены.

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,15-8,09 (м, 1H), 7,96 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 5,26-5,15 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,53-4,45 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 1,77-1,68 (м, 2H), 1,37 (с, 5H), 1,23 (с, 4H), 0,86 (т, J=7,4 Гц, 3H); m/z (ЭСИ+) для (C₂₅H₃₀ClN₇O₃), 512,3 (M+H)⁺.

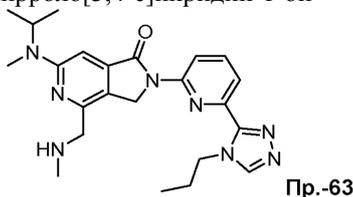
Стадия 3: 4-[(метиламино)метил]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он, трифторацетат



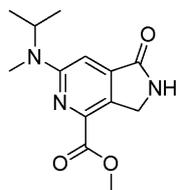
Смесь из трет-бутил ({6-хлор-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (50,0 мг, 0,098 ммоль), (2R)-2-метилпирролидина (41,6 мг, 0,488 ммоль), Cs₂CO₃ (95,5 мг, 0,293 ммоль), и RuPhos-Pd G3 (12,3 мг, 0,0146 ммоль) барботировали N₂ в течение 5 мин и потом перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через Celite®. Отфильтрованный корж промывали 10% MeOH/EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (1,5 мл), и добавляли ТФО (0,6 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и потом концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой Waters Sunfire C-18 (19×100 мм, 5 мкм размер частиц), которую элюировали 5-100% MeCN/H₂O (+0,05% ТФО) со скоростью потока 25 мл/мин с получением 4-[(метиламино)метил]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она, выделяли как трифторацетатную соль (38 мг, 68% выход) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 (с, 3H), 8,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,16-8,06 (м, 1H), 7,96 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,44 (дд, J=8,6, 6,6 Гц, 2H), 4,38-4,31 (м, 3H), 3,65 (т, J=9,0 Гц, 1H), 2,81-2,73 (м, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,16-1,96 (м, 4H), 1,85-1,71 (м, 3H), 1,20 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H); m/z (ЭСИ+) для (C₂₅H₃₂N₈O), 461,7 (M+H)⁺. [α]_D²² = -53,3° (с=0,5, MeOH).

Пример 63: 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Стадия 1: метил 6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилат

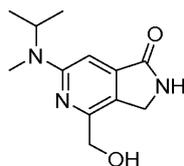


Смесь из промежуточного соединения 11 (11,3 г, 47,1 ммоль), PdCl₂(dppf) (2,16 г, 2,95 ммоль), и ТЕА (14,3 г, 141 ммоль) в MeOH (200 мл) перемешивали при 80°C в течение 40 ч в атмосфере СО при 50 фунтах на квадратный дюйм. ТСХ анализ (1:1 EtOAc/петролейный эфир) показал расхождение исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в H₂O (200 мл) и экстрагировали ДХМ (2×150 мл). Объединенные органические и неорганические слои промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток суспендировали в ДХМ (50 мл) в течение 30 мин. Твердые вещества собирали при помощи фильтрации. Отфильтрованный корж промывали петролейным эфиром (3×5 мл) и сушили в вакууме. Фильтрат очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO₂, 40-70% EtOAc/ДХМ). Желаемые фракции концентрировали досуха и объединяли с вышеуказанным осадком на фильтре с получением метил 6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилата (12,3 г, 99% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,12 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,89 (п, J=6,6 Гц, 1H), 4,68 (д, J=1,1 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 1,21 (д, J=6,7 Гц, 6H); m/z (ЭСИ+) для (C₁₃H₁₇N₃O₃), 263,9 (M+H)⁺.

Стадия 2: 4-(гидроксиметил)-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-

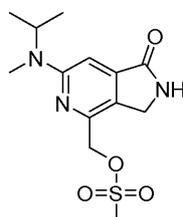
1-он



К смеси из метил 6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилата (1,0 г, 3,80 ммоль) в ТГФ (60 мл) по каплям добавляли раствор LiAlH_4 (2,5М в ТГФ, 1,67 мл, 4,18 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и потом при 20°C в течение 16 ч. ТСХ анализ (1:1 EtOAc /петролейный эфир) показал расходование исходного вещества. Смесь гасили путем добавления 20% водного NaOH (0,5 мл). К смеси добавляли Na_2SO_4 (4 г). Смесь перемешивали в течение 30 мин и потом фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением 4-(гидроксиметил)-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (890 мг, >99% выход) в виде желтого твердого вещества.

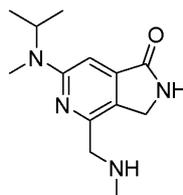
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,04 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,85 (п, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,67 (д, $J=4,7$ Гц, 2H), 4,33 (с, 2H), 4,09 (т, $J=4,6$ Гц, 1H), 2,92 (с, 3H), 1,20 (д, $J=6,7$ Гц, 6H); m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$), 236,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3: {6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метилметансульфонат



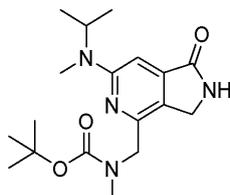
К смеси из 4-(гидроксиметил)-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (890 мг, 3,78 ммоль) и ТЕА (957 мг, 9,46 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли MsCl (953 мг, 8,23 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C . РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным Na_2CO_3 (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением {6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил метансульфоната (1,2 г, >99% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки, m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$), 314,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 4: 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



К смеси из {6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метилметансульфоната (1,18 г, 3,78 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли раствор метиламина (2,0М в ТГФ, 37,8 мл, 75,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь концентрировали досуха с получением 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (940 мг, >99% выход) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки, m/z (ЭСИ+) для ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$), 249,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 5: трет-бутил метил({6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамат

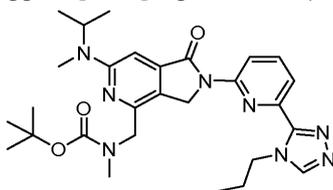


К раствору 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (940 мг, 11,4 ммоль) и ТЕА (1,15 г, 11,4 ммоль) в ДХМ (20,0 мл) добавляли Woc_2O (1,65

мг, 7,57 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO₂, EtOAc) с получением трет-бутил метил({6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (600 мг, 46% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,81 (с, 1H), 6,57-6,42 (м, 1H), 4,91 (п, J=6,6 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,35 (д, J=12,4 Гц, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 1,48 (с, 5H), 1,41 (с, 4H), 1,17 (д, J=6,7 Гц, 6H); m/z (ЭСИ+) для (C₁₈H₂₈N₄O₃), 349,2 (M+H)⁺.

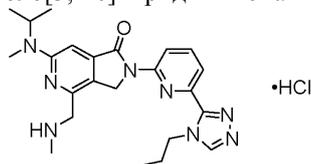
Стадия 6: трет-бутил метил({6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамат



К смеси из трет-бутил метил({6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (80 мг, 0,23 ммоль), промежуточного соединения 13 (64,4 мг, 0,24 ммоль), и K₃PO₄ (146 мг, 0,69 ммоль) в 1,4-диоксане (3,0 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (21,0 мг, 0,023 ммоль) и Хантphos (26,6 мг, 0,046 ммоль). Смесь барботировали N₂ в течение 2 мин и потом перемешивали при 85°C в течение 18 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO₂, 1:10 MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил метил({6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (90 мг, 73% выход) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,14-8,06 (м, 1H), 7,96-7,87 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 5,00-4,90 (м, 2H), 4,68-4,57 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,03-2,93 (м, 3H), 2,92 (с, 3H), 1,90 (с, 2H), 1,41 (с, 5H), 1,33 (с, 4H), 1,20 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,98-0,91 (м, 3H); m/z (ЭСИ+) для (C₂₈H₃₈N₈O₃), 535,4 (M+H)⁺.

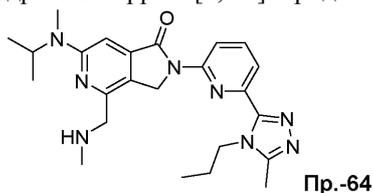
Стадия 7: 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она гидрохлорид



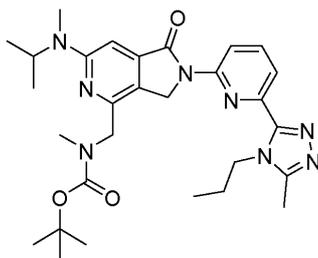
К раствору трет-бутил метил({6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (90 мг, 0,17 ммоль) в EtOAc (5,0 мл) добавляли раствор HCl (4,0M в EtOAc, 2,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и потом сушили путем лиофилизации с получением 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она, выделяли как гидрохлорид (62,9 мг, 79% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,21 (с, 1H), 8,65 (дд, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 8,17-8,10 (м, 1H), 7,99 (дд, J=7,6, 0,9 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 5,05-4,92 (м, 1H), 4,60 (дд, J=8,1, 6,4 Гц, 2H), 4,31 (с, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,88 (г, J=7,3 Гц, 2H), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,92 (т, J=7,4 Гц, 3H); m/z (ЭСИ+) для (C₂₃H₃₀N₈O), 435,3 (M+H)⁺.

Пример 64: 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



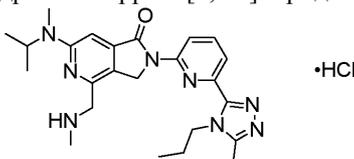
Стадия 1: трет-бутил метил({6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамат



К смеси из трет-бутил метил(6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (смотрите синтез в Пример 63) (200 мг, 0,574 ммоль), промежуточного соединения 17 (169 мг, 0,603 ммоль) и K_3PO_4 (366 мг, 1,72 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) в атмосфере N_2 добавляли $Pd_2(dba)_3$ (52,6 мг, 0,0574 ммоль) и Xantphos (66,4 мг, 0,115 ммоль). Смесь герметично закрывали и перемешивали при 85°C в течение 18 ч. ТСХ анализ (EtOAc) показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO_2 , 1:20 MeOH/EtOAc). Следующие стадии проводили пять раз подряд: Остаток растворяли в 1:10 MeOH/EtOAc (30 мл) и добавляли Ultra-pure Si-Thio SiO_2 (1 г). Смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Смесь фильтровали, и отфильтрованный корж промывали 1:10 MeOH/EtOAc (3×30 мл). Фильтрат концентрировали досуха. Полученный в результате остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO_2 , 1:10 MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил метил(6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (250 мг, 79% выход) в виде желтого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,68 (д, J=9,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,94-7,85 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,94 (д, J=9,4 Гц, 2H), 4,53 (с, 3H), 3,01-2,94 (м, 4H), 2,92 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,75 (с, 2H), 1,47-1,27 (м, 9H), 1,20 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,90 (т, J=7,3 Гц, 3H); РХ-МС m/z (ЭСИ+) для ($C_{29}H_{40}N_8O_3$), 549,6 (M+H)⁺.

Стадия 2: 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он, гидрохлорид



Раствор трет-бутил метил(6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (250 мг, 0,456 ммоль) в EtOAc (5,0 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали раствором HCl (4,0 н. в EtOAc, 3,0 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой Phenomenex Gemini-NX (150×30 мм, 5 мкм размер частиц), которую элюировали 19-39% MeCN/ H_2O (+0,05% HCl) со скоростью потока 30 мл/мин с получением 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она, выделяя как соль соляной кислоты (140 мг, 63% выход) в виде желтого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,30 (с, 2H), 8,71 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,21-8,14 (м, 1H), 7,98 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 5,11-4,98 (м, 1H), 4,58-4,48 (м, 2H), 4,30 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,71 (т, J=5,4 Гц, 3H), 2,67 (с, 3H), 1,87 (п, J=7,5 Гц, 2H), 1,17 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,97 (т, J=7,4 Гц, 3H); РХ-МС m/z (ЭСИ+) для ($C_{24}H_{32}N_8O$), 449,2 (M+H)⁺.

В качестве альтернативы, пример 64 также получали следующим образом.

Стадия 1: трет-бутил метил(6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамат.

К смеси из трет-бутил метил(6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (смотрите синтез в примере 63) (7000 мг, 20,09 ммоль), промежуточного соединения 17 (5650, 20,1 ммоль) и K_3PO_4 (12800 мг, 60,3 ммоль) в 1,4-диоксане (70 мл) в атмосфере N_2 добавляли $Pd_2(dba)_3$ (1840 мг, 2,01 ммоль) и Xantphos (2320 мг, 4,02 ммоль). Смесь герметично закрывали и перемешивали при 85°C в течение 18 ч. ТСХ анализ (EtOAc) показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь фильтровали через слой целита®, и отфильтрованный корж промывали EtOAc (250 мл). Фильтрат концентрировали до остатка, который растирали с 35 мл 60:40 смеси из EtOAc: H_2O . Суспензию потом фильтровали, и отфильтрованный корж сушили в вакууме с получением трет-бутил метил(6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (10400 мг, 94% выход) в виде желтого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,68 (д, J=9,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,94-7,85 (м, 1H), 6,86 (с,

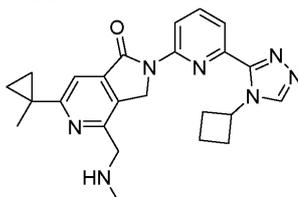
1H), 5,02 (с, 1H), 4,94 (д, J=9,4 Гц, 2H), 4,53 (с, 3H), 3,01-2,94 (м, 4H), 2,92 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,75 (с, 2H), 1,47-1,27 (м, 9H), 1,20 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,90 (т, J=7,3 Гц, 3H); РХ-МС m/z (ЭСИ+) для (C₂₉H₄₀N₈O₃), 549,3 (M+H)⁺.

Стадия 2: 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он.

Раствор трет-бутил метил({6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (10400 мг, 18,95 ммоль) в EtOAc (15,0 мл) и MeOH (5 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали раствором HCl (4,0N в EtOAc, 100 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. ТСХ анализ (EtOAc, 254 нм, УФ) показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали до остатка, который растворяли в воде (200 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл). К водному слою добавляли ДХМ (250 мл), и потом добавляли твердый NaHCO₃, до тех пор, пока pH смеси не достигал ~8. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над натрием сульфатом, фильтровали и концентрировали до остатка. Остаток растирали с 22 мл 10:1 смеси из EtOAc:MeCN, и суспензию фильтровали, отфильтрованный корж сушили в вакууме с получением 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (5,59 г, 66% выход) в виде желтого твердого вещества.

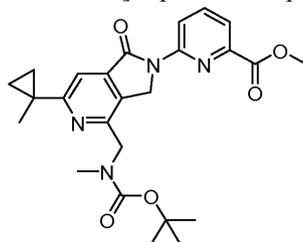
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,92 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,98-4,92 (м, 1H), 4,53-4,45 (м, 2H), 3,88 (с, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,91-1,85 (м, 2H), 1,23 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,04 (т, J=7,4 Гц, 3H); РХ-МС m/z (ЭСИ+) для (C₂₄H₃₂N₈O), 449,2 (M+H)⁺.

Пример 65: 2-[6-(4-циклобутил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Пр.-65

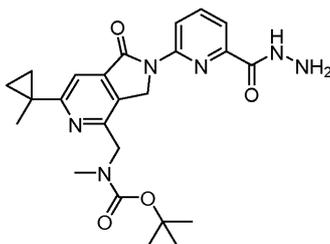
Стадия 1: метил 6-[4-{{(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино}метил}-6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-карбоксилат



К смеси из промежуточного соединения 8 (1,50 г, 4,53 ммоль), метил 6-бромпиридин-2-карбоксилата (1,17 г, 5,43 ммоль) и K₃PO₄ (2,88 г, 13,6 ммоль) в 1,4-диоксане (50,0 мл) в атмосфере N₂ добавляли Pd₂(dba)₃ (414 мг, 0,453 ммоль) и Xantphos (524 мг, 0,905 ммоль). Смесь барбогировали N₂ в течение 2 мин и потом герметично закрывали и перемешивали при 85°C в течение 5 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO₂, 1:3 EtOAc/петролейный эфир) с получением метил 6-[4-{{(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино}метил}-6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-карбоксилата (1,89 г, 89% выход) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,95-8,61 (м, 1H), 7,96-7,83 (м, 2H), 7,78-7,62 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,64 (д, J=10,3 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 1,58 (с, 3H), 1,53-1,41 (м, 9H), 1,33 (кв., J=3,7 Гц, 2H), 0,95-0,77 (м, 2H); РХ-МС m/z (ЭСИ+) для (C₂₅H₃₀N₄O₅), 467,4 (M+H)⁺.

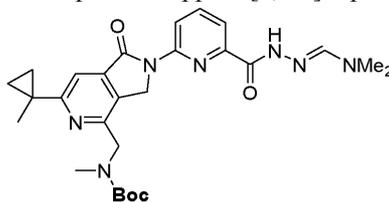
Стадия 2: трет-бутил ({2-[6-(гидразинкарбонил)пиридин-2-ил]-6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамат



К суспензии из метил 6-[4-{{(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино}метил}-6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-карбоксилата (1,89 г, 4,05 ммоль) в MeOH (50,0 мл) добавляли гидразина моногидрат (715 мг, 12,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч. ТСХ анализ (1:3 EtOAc/петролейный эфир) показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением трет-бутил ({{2-[6-(гидразинкарбонил)пиридин-2-ил]-6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (1,74 г, 92% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,09-9,54 (м, 1H), 8,73-8,52 (м, 1H), 8,17-7,98 (м, 1H), 7,82 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 5,29 (д, J=8,3 Гц, 2H), 4,81-4,07 (м, 4H), 2,93 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,44 (ш.с., 4H), 1,28-1,15 (м, 7H), 0,94-0,70 (м, 2H); РХ-МС m/z (ЭСИ $^+$) для (C₂₄H₃₀N₆O₄), 467,3 (M+H) $^+$.

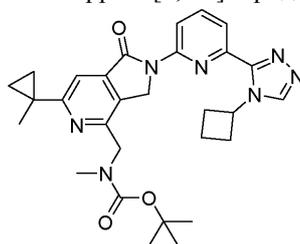
Стадия 3: трет-бутил {{2-(6-{{(2E)-2-[(диметиламино)метилен]гидразинкарбонил}-пиридин-2-ил)-6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил}метилкарбамат



Раствор трет-бутил ({{2-[6-(гидразинкарбонил)пиридин-2-ил]-6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (1,74 г, 3,84 ммоль) в N,N-диметилдиметоксиметиламин (40,0 мл) перемешивали при 80°C в течение 6 ч. ТСХ анализ (1:10 MeOH/EtOAc) показал расходование исходного вещества. Смесь концентрировали досуха. Остаток суспендировали в ТВМЕ (40 мл) в течение 20 мин. Твердые вещества собирали при помощи фильтрации и сушили в вакууме с получением трет-бутил {{2-(6-{{(2E)-2-[(диметиламино)метилен]гидразинкарбонил}-пиридин-2-ил)-6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил}метилкарбамата (1,76 г, 88% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,77-10,44 (м, 1H), 8,82-8,34 (м, 1H), 8,25-7,98 (м, 2H), 7,82 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 5,30 (ш. д., J=11,0 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,91 (с, 6H), 1,56 (с, 3H), 1,43 (с, 4H), 1,25 (д, J=6,9 Гц, 5H), 1,11 (с, 2H), 0,93-0,73 (м, 2H); РХ-МС m/z (ЭСИ $^+$) для (C₂₇H₃₅N₇O₄), 522,4 (M+H) $^+$.

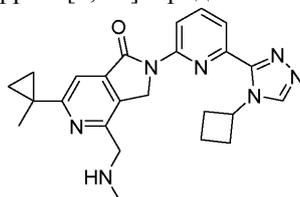
Стадия 4: трет-бутил ({{2-[6-(4-циклобутил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамат



К суспензии из трет-бутил {{2-(6-{{(2E)-2-[(диметиламино)метилен]гидразинкарбонил}-пиридин-2-ил)-6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил}метилкарбамата (180 мг, 0,345 ммоль) в MeCN (2,0 мл) добавляли циклобутанамин (61,4 мг, 0,863 ммоль) и уксусную кислоту (0,4 мл). Смесь перемешивали при 95°C в течение 3 ч. ТСХ анализ (1:10 MeOH/EtOAc) показал расходование исходного вещества. Раствор концентрировали досуха. Остаток растворяли в H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO₂, 1:10 MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил ({{2-[6-(4-циклобутил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил}метилкарбамата (104 мг, 57% выход) в виде белого стекла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,05 (ш.с., 1H), 8,62 (ш. д., J=8,3 Гц, 1H), 8,19-8,01 (м, 1H), 7,91 (ш.с., J=7,5 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 5,74-5,55 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 2,97-2,88 (м, 3H), 1,93-1,75 (м, 2H), 1,57 (с, 3H), 1,47-1,10 (м, 15H), 0,94-0,73 (м, 2H); РХ-МС m/z (ЭСИ+) для (C₂₉H₃₅N₇O₃), 530,3 (M+H)⁺.

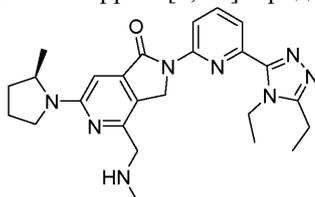
Стадия 5: 2-[6-(4-циклобутил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Раствор трет-бутил ({2-[6-(4-циклобутил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-(1-метилциклопропил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (104 мг, 0,196 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали ТФО (3,0 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в H₂O (20 мл) и подщелачивали насыщенным водным Na₂CO₃ (~3 мл) до pH~9. Смесь экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой Agela DuraShell C18 (150×25 мм, 5 мкм размер частиц), которую элюировали 33-63% MeCN/H₂O (+0,04% NH₄OH, +10 mM NH₄HCO₃) со скоростью потока 2 мл/мин. Требуемые фракции повторно очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой Phenomenex Gemini NX (150×30 мм, 5 мкм размер частиц), которую элюировали 36-76% MeCN/H₂O (+0,05% NH₄OH) со скоростью потока 30 мл/мин с получением примера 65 (15,4 мг, 18% выход) в виде белого твердого вещества.

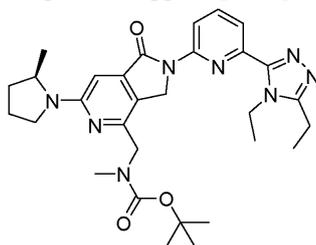
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,09 (с, 1H), 8,64 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,24-8,01 (м, 1H), 7,94 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 5,74 (п, J=8,6 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,94 (с, 2H), 2,61-2,54 (м, 2H), 2,48-2,42 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,98-1,78 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,38-1,09 (м, 2H), 1,06-0,66 (м, 2H); РХ-МС m/z (ЭСИ+) для (C₂₄H₂₇N₇O), 430,2 (M+H)⁺.

Пример 66: 2-[6-(4,5-диэтил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Пр.-66

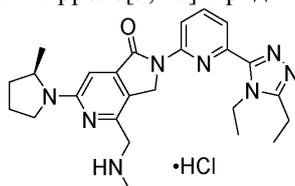
Стадия 1: трет-бутил ({2-[6-(4,5-диэтил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамат



К раствору промежуточного соединения 19 (80,0 мг, 0,222 ммоль), промежуточного соединения 18 (93,6 мг, 0,333 ммоль), и K₃PO₄ (141 мг, 0,666 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) в атмосфере N₂ добавляли Pd₂(dba)₃ (20,3 мг, 0,0223 ммоль) и Xantphos (25,7 мг, 0,0444 ммоль). Смесь барботировали N₂ в течение 2 мин и потом герметично закрывали и перемешивали при 85°C в течение 18 ч. ТСХ анализ (EtOAc) показал расходование исходного вещества. Смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (SiO₂, 1:10 MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил ({2-[6-(4,5-диэтил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (120 мг, >99% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,69 (ш. д., J=8,3 Гц, 1H), 8,09 (ш. д., J=7,5 Гц, 1H), 7,97-7,73 (м, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,14-4,90 (м, 2H), 4,73-4,43 (м, 5H), 4,31-4,16 (м, 1H), 3,70-3,52 (м, 2H), 3,44-3,29 (м, 2H), 2,99 (ш.с., 3H), 2,92-2,77 (м, 2H), 2,20-1,96 (м, 3H), 1,80-1,70 (м, 1H), 1,62 (с, 9H), 1,43-1,38 (м, 3H), 1,32-1,11 (м, 3H). РХ-МС m/z (ЭСИ+) для (C₃₀H₄₀N₈O₃), 561,4 (M+H)⁺.

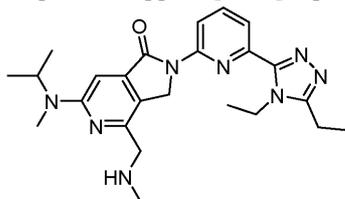
Стадия 2: 2-[6-(4,5-диэтил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она гидрохлорид



Суспензию из трет-бутил ({2-[6-(4,5-диэтил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (120 мг, 0,222 ммоль) в EtOAc (10,0 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали раствором HCl (4,0 н. в EtOAc, 5,0 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой Phenomenex Gemini-NX (150×30 мм, 5 мкм размер частиц), которую элюировали 12-42% MeCN/H₂O (+0,05% HCl) со скоростью потока 30 мл/мин с получением 2-[6-(4,5-диэтил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она, выделенного в виде соли соляной кислоты (72,0 мг, 66% выход) в виде желтого твердого вещества.

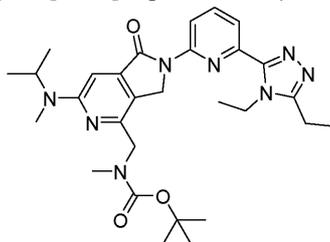
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,65-9,29 (м, 2H), 8,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,33-8,13 (м, 1H), 8,02 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,66 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,42-4,28 (м, 3H), 3,65 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,50 - 3,30 (м, 1H), 3,10 (кв., J=7,5 Гц, 2H), 2,72 (т, J=5,3 Гц, 3H), 2,21-1,93 (м, 3H), 1,81-1,64 (м, 1H), 1,51 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,43 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,21 (д, J=6,2 Гц, 3H); РХ-МС m/z (ЭСИ+) для (C₂₅H₃₂N₈O), 461,3 (M+H)⁺.

Пример 67: 2-[6-(4,5-диэтил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Пр.-67

Стадия 1: трет-бутил ({2-[6-(4,5-диэтил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамат



К раствору трет-бутил метил({6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)карбамата (смотрите синтез в примере 63) (100 мг, 0,287 ммоль), промежуточного соединения 18 (80,7 мг, 0,287 ммоль) и K₃PO₄ (183 мг, 0,861 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) в атмосфере N₂ добавляли Pd₂(dba)₃ (26,3 мг, 0,0287 ммоль) и Xantphos (33,2 мг, 0,0574 ммоль). Смесь барботировали N₂ в течение 2 мин, герметично закрывали, и перемешивали при 85°C в течение 18 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь фильтровали через Celite®. Отфильтрованный корж промывали EtOAc (100 мл). Объединенный фильтрат концентрировали досуха и очищали с использованием препаративной ТСХ (EtOAc) с получением трет-бутил ({2-[6-(4,5-диэтил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил}метил)метилкарбамата (120 мг, 76% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,70 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,99-7,80 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,12-5,01 (м, 1H), 4,98-4,84 (м, 2H), 4,71-4,62 (м, 2H), 4,58-4,26 (м, 2H), 3,04-2,96 (м, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,89 (кв., J=7,5 Гц, 2H), 1,51 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,45-1,34 (м, 12H), 1,23 (с, 3H), 1,21 (с, 3H). РХ-МС m/z (ЭСИ+) для (C₂₉H₄₀N₈O₃), 549,2 (M+H)⁺.

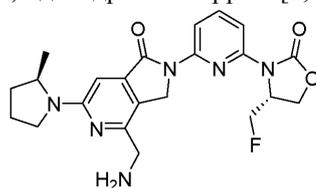
Стадия 2: 2-[6-(4,5-диэтил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она гидрохлорид



Раствор трет-бутил ((2-[6-(4,5-диэтил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил]метил)метилкарбамата (120 мг, 0,219 ммоль) в EtOAc (1,0 мл) охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали раствором HCl (4,0 н. в EtOAc, 5,0 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Полученные твердые частицы собирали фильтрацией. Отфильтрованный корж сушили в вакууме с получением 2-[6-(4,5-диэтил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она, выделяли как соль соляной кислоты (95 мг, 90% выход) в виде желтого твердого вещества.

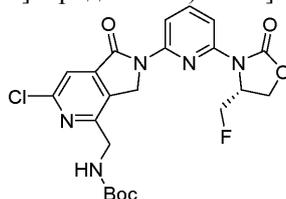
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,23 (ш.с., 2Н), 8,67 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,19-8,09 (м, 17,9Н), 9 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 6,92 (с, 1Н), 5,16 (с, 2Н), 5,11-4,97 (м, 1Н), 4,57 (кв., J=6,4 Гц, 2Н), 4,33 (т, J=6,0 Гц, 2Н), 3,01-2,88 (м, 5Н), 2,72 (т, J=5,4 Гц, 3Н), 1,45 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 1,39 (т, J=7,5 Гц, 3Н), 1,18 (с, 3Н), 1,16 (с, 3Н); РХ-МС m/z (ЭСИ+) для (C₂₄H₃₂N₈O), 449,2 (M+H)⁺.

Пример 68: 4-(аминометил)-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2R)-2-метилпиролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он



Пр.-68

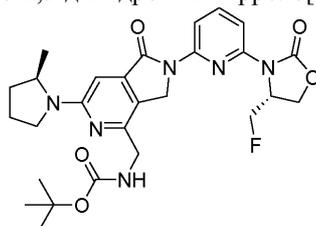
Стадия 1: трет-бутил [(6-хлор-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]карбамат



К раствору промежуточного соединения 20 (462 мг, 1,68 ммоль), промежуточного соединения 7 (500 мг, 1,68 ммоль), K₂CO₃ (511 мг, 3,69 ммоль), и N,N-диметилендиамина (74,0 мг, 0,840 ммоль) добавляли CuI (80,0 мг, 0,420 ммоль). Смесь барботировали N₂ в течение 5 мин и потом перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч под действием микроволнового излучения. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь разбавляли H₂O (8 мл) и MeCN (1 мл), и полученные твердые вещества собирали фильтрацией. Отфильтрованный корж промывали H₂O (3×2 мл) и MeCN (4×1 мл) и сушили в вакууме с получением трет-бутил [(6-хлор-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]карбамата (595 мг, 72% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,22 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 8,03-7,97 (м, 1Н), 7,92 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,54 (т, J=6,2 Гц, 1Н), 5,31-5,00 (м, 4Н), 4,87-4,71 (м, 1Н), 4,65 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 4,59-4,50 (м, 1Н), 4,41 (д, J=6,0 Гц, 2Н), 1,39 (с, 9Н); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -238,40 (с, 1F); m/z (ЭСИ+) для (C₂₂H₂₃ClFN₅O₅), 436,1 (M-tBu+H)⁺.

Стадия 2: трет-бутил [(2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2R)-2-метилпиролидинил-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]карбамат

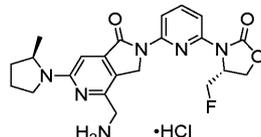


Раствор трет-бутил [(6-хлор-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]карбамата (595 мг, 1,21 ммоль), (2R)-2-метилпиролидинила (294 мг, 2,42 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,36 г, 7,26 ммоль) в 1,4-диоксане барботировали аргон в течение 3 мин, и добавляли RuPhos Pd G3 (101 мг, 0,121 ммоль). Смесь барботировали арго-

ном в течение 3 мин, герметично закрывали, и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь фильтровали, и отфильтрованный корж промывали EtOAc (2×10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (8 г SiO₂, 1:1 EtOAc/петролейный эфир). Желаемые фракции концентрировали досуха. Остаток суспендировали в EtOAc/петролейном эфире (2:1, 10 мл) в течение 5 мин при комнатной температуре, и твердые вещества собирали фильтрацией. Отфильтрованный корж промывали EtOAc/петролейным эфиром (2:1, 3×10 мл) и сушили в вакууме. Твердые вещества растворяли в MeOH/EtOAc (1:10, 30 мл). Добавляли Ultra-pure Si-Thio SiO₂ (1 г), и смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Смесь фильтровали, и отфильтрованный корж промывали MeOH/EtOAc (1:10, 3×30 мл). Фильтрат концентрировали досуха. Обработку Ultra-pure Si-Thio SiO₂ повторяли идентичным образом (4 раза). Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 1:10 MeOH/EtOAc) с получением трет-бутил [(2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]карбамата (330 мг, 51% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,23 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,01-7,91 (м, 1H), 7,87 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,25 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,20-4,90 (м, 4H), 4,79 (дд, J=45,8, 10,0 Гц, 1H), 4,64 (т, J=8,9 Гц, 1H), 4,57-4,48 (м, 1H), 4,26 (дд, J=6,0, 2,0 Гц, 2H), 4,21 (т, J=6,2 Гц, 1H), 3,58-3,50 (м, 1H), 3,33-3,29 (м, 1H), 2,10-2,01 (м, 2H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,73-1,58 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,20 (д, J=5,4 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ -238,33 (с, 1F); m/z (ЭСИ+) для (C₂₇H₃₃FN₆O₅), 541,3 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-(аминометил)-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она гидрохлорид



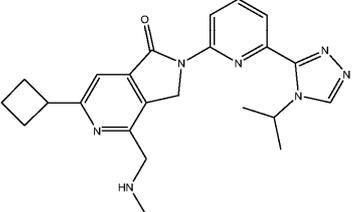
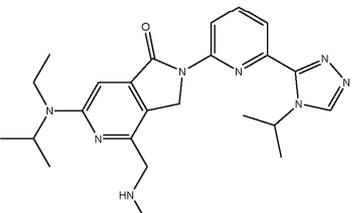
Раствор трет-бутил [(2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-ил)метил]карбамата (300 мг, 0,610 ммоль) в EtOAc (5,0 мл) и MeOH (10,0 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали раствором HCl (4,0 н. в EtOAc, 5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 9 ч. РХ-МС анализ показал расходование исходного вещества. Смесь концентрировали досуха. Твердые вещества растворяли в H₂O (25 мл) и промывали EtOAc (20 мл). Водный слой концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой Phenomenex Gemini-NX (150×30 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали 24-44% MeCN/H₂O (+0,05% HCl) со скоростью потока 30 мл/мин с получением 4-(аминометил)-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2R)-2-метилпириролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она, выделенного в виде соли гидрохлоридной кислоты (200 мг, 69% выход) в виде желтого твердого вещества.

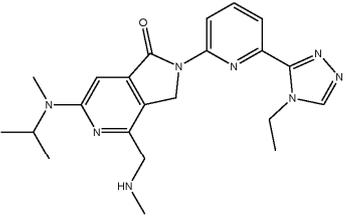
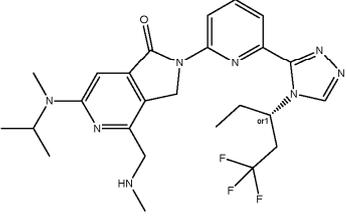
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,53 (ш.с., 3H), 8,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,08-7,94 (м, 1H), 7,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,21-4,99 (м, 4H), 4,74 (ш. д., J=9,8 Гц, 1H), 4,64 (т, J=8,9 Гц, 1H), 4,52 (дд, J=3,3, 8,5 Гц, 1H), 4,39-4,29 (м, 1H), 4,25-4,15 (м, 2H), 3,63 (ш.т., J=8,7 Гц, 1H), 3,47-3,34 (м, 1H), 2,14-1,94 (м, 3H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,0 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ -238,09 (с, 1F); m/z (ЭСИ+) для (C₂₂H₂₅FN₆O₃), 441,3 (M+H)⁺.

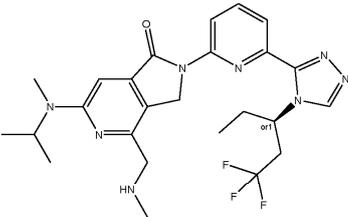
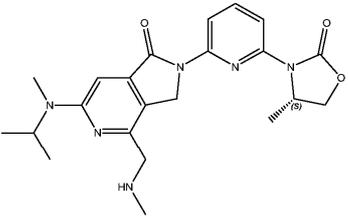
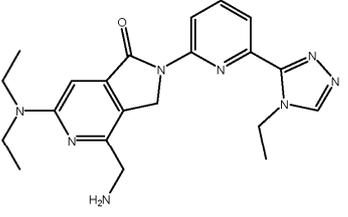
Дополнительные соединения согласно изобретению в табл. 1А и 1В были получены с использованием модификаций способов, приведенных в настоящем документе в качестве примеров. Использование или 1 в структуре и ξ в названии идентифицирует хиральный центр, который был разделен на два отдельных энантиомера, но конкретный энантиомер не подтвержден; в структуре изображен сплошной или пунктирный клин, но реальный энантиомер может быть другим энантиомером. Они помечены как "абсолютная стереохимия неизвестная" и включают оптическое вращение площади поляризации света. Соединения с пометкой "абсолютная стереохимия известная" обычно получали из промежуточных соединений, имеющих известную стереохимию.

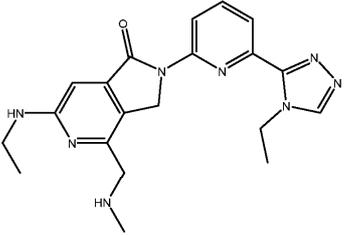
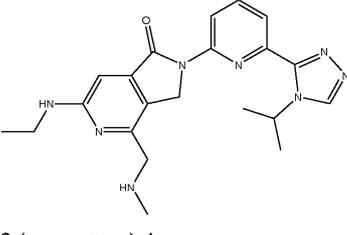
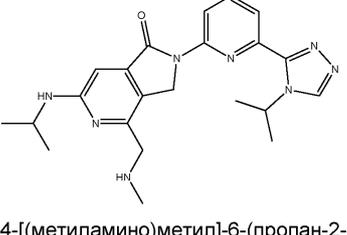
Соединения и соответствующие им характеристические данные представлены в табл. 1А ниже, где в скобках под номером примера указан способ, который использован для получения соединения:

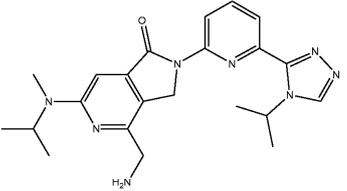
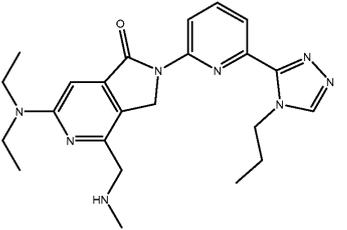
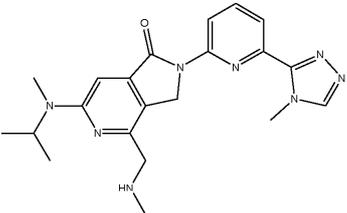
Таблица 1А

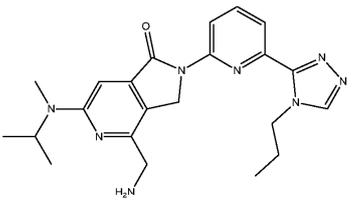
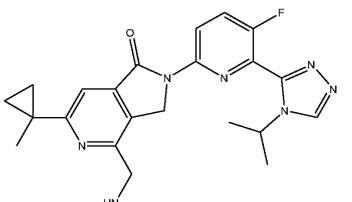
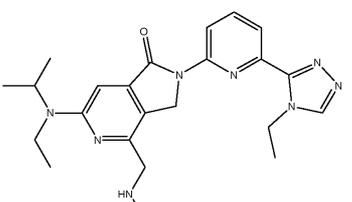
Пр. №.	Структура/название по IUPAC	РХ-МС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); вращение площади поляризации света; стереохимические примечания
69 (С)	 <p>6-циклобутил-4- [[метиламино)метил]-2-{6-[4- (пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3- ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H- пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	418,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,17 – 9,10 (м, 2H), 8,97 (с, 1H), 8,66 – 8,58 (м, 1H), 8,18 – 8,09 (м, 1H), 7,98 – 7,91 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 5,42 (гепт., J=6,7 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,52 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,88 (кв., J=8,6 Гц, 1H), 2,78 (т, J=5,1 Гц, 3H), 2,53 (с, 1H), 2,50 – 2,38 (м, 2H), 2,42 – 2,32 (м, 1H), 2,36 – 2,27 (м, 1H), 2,14 – 1,97 (м, 1H), 1,98 – 1,84 (м, 1H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 6H).
70 (Р)	 <p>6-[этил(пропан-2-ил)амино]-4- [[метиламино)метил]-2-{6-[4- (пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3- ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H- пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	449,0	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,93 (с, 1H) 8,61 (д, J=8,44 Гц, 1H) 8,07 - 8,13 (м, 1H) 7,93 (д, J=7,52 Гц, 1H) 6,77 (с, 1H) 5,49 (дт, J=13,25, 6,67 Гц, 1H) 5,12 (с, 2H) 4,84 - 4,93 (м, 1H) 4,06 (с, 2H) 3,14 - 3,20 (м, 2H) 2,53 - 2,58 (м, 3H) 1,58 (д, J=6,60 Гц, 6H) 1,15 - 1,21 (м, 9H)

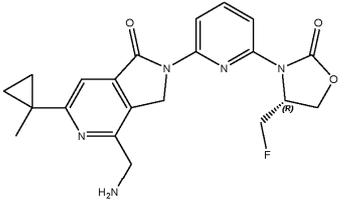
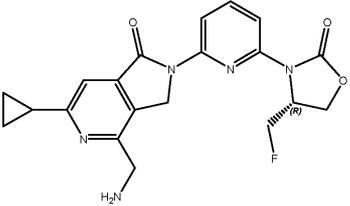
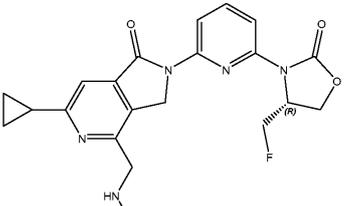
71 (O)	 <p>2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	421,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,64 - 8,74 (м, 1H) 8,60 (ш.с., 1H) 8,04 - 8,12 (м, 1H) 7,98 - 8,02 (м, 1H) 6,78 (с, 1H) 5,18 (с, 2H) 4,90 (дт, <i>J</i> =13,05, 6,37 Гц, 1H) 4,60 - 4,75 (м, 2H) 3,85 (ш.с., 2H) 2,91 (с, 3H) 2,41 (с, 3H) 1,52 (т, <i>J</i> =7,09 Гц, 3H) 1,19 (д, <i>J</i> =6,48 Гц, 6H).
72 (O)	 <p>4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-трифторпентан-3-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	517,3	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,06 (с, 1H), 8,65 (д, <i>J</i> =8,44 Гц, 1H), 8,10 (т, <i>J</i> =7,98 Гц, 1H), 7,97 (д, <i>J</i> =7,52 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,94-6,15 (м, 1H), 5,05-5,22 (м, 2H), 4,81-5,01 (м, 1H), 3,86 (ш.с., 2H), 3,14-3,20 (м, 1H), 2,94-3,05 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 1,90-2,14 (м, 2H), 1,34 (с, 3H), 1,15 (д, <i>J</i> =6,42 Гц, 6H), 0,84 (т, <i>J</i> =7,34 Гц, 3H). абсолютная стереохимия неизвестна*

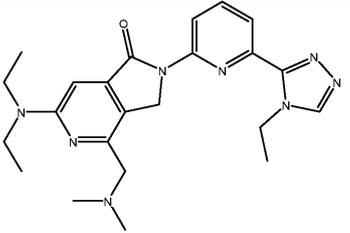
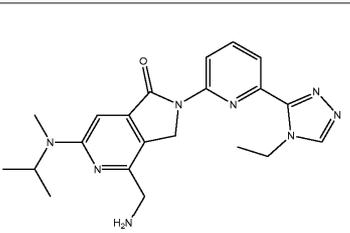
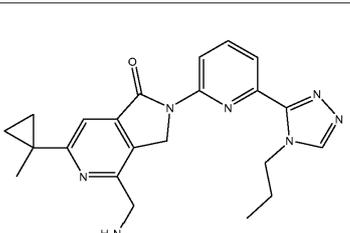
73 (O)	 <p>4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-трифторпентан-3-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	517,3	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,06 (с, 1H), 8,64 (д, <i>J</i> =8,44 Гц, 1H), 8,10 (т, <i>J</i> =8,07 Гц, 1H), 7,97 (д, <i>J</i> =7,52 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,05 (д, <i>J</i> =4,03 Гц, 1H), 5,04-5,20 (м, 2H), 4,83-5,01 (м, 1H), 3,85 (ш.с., 2H), 3,10-3,21 (м, 1H), 2,95-3,06 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 1,92-2,17 (м, 2H), 1,34 (с, 3H), 1,12-1,20 (м, 6H), 0,84 (т, <i>J</i> =7,34 Гц, 3H). абсолютная стереохимия неизвестна*
74 (T)	 <p>4-[(метиламино)метил]-2-[6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	[M+Na] ⁺ 447,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,34 - 9,10 (м, 2H) 8,23 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 7,95 (т, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H) 7,82 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 6,88 (с, 1H) 5,12 (м, 1H) 5,01 (ш.с., 2H) 4,98 - 4,90 (м, 1H) 4,61 (т, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H) 4,34 (ш. д., <i>J</i> =3,0 Гц, 2H) 4,17 (дд, <i>J</i> =3,8, 8,3 Гц, 1H) 2,93 (с, 3H) 2,72 (ш.т., <i>J</i> =5,3 Гц, 3H) 1,49 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 3H) 1,17 (д, <i>J</i> =6,5 Гц, 6H). абсолютная стереохимия известна
75 (O)	 <p>4-(аминометил)-6-(диэтиламино)-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	[M+Na] ⁺ 429,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,08 (с, 1H) 8,66 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H) 8,44 (ш.с., 3H) 8,15 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 8,02 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H) 6,85 (с, 1H) 5,16 (с, 2H) 4,67 (кв., <i>J</i> =7,2 Гц, 2H) 4,24 (кв., <i>J</i> =5,0 Гц, 2H) 1,51 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H) 1,16 (т, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H).

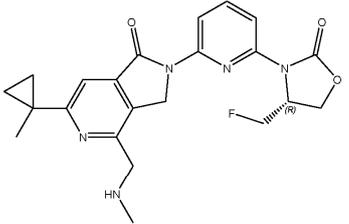
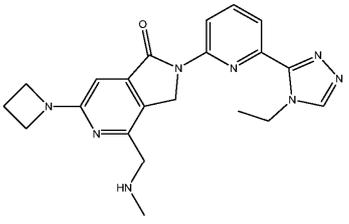
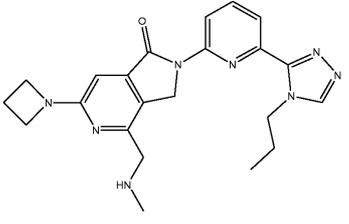
76 (O)	 <p>6-(этиламино)-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	393,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,33 (ш.с., 2H) 9,19 (с, 1H) 8,66 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H) 8,15 (т, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H) 8,02 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H) 6,87 (с, 1H) 5,17 (с,2H) 4,68 (кв., <i>J</i> =7,2 Гц, 3H) 4,28 (ш.т., <i>J</i> =5,6 Гц, 2H) 3,45 (кв., <i>J</i> =7,1 Гц, 2H) 2,76 - 2,66 (м, 3H) 1,52 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H) 1,19 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H).
77 (O)	 <p>6-(этиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-[6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	406,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,23 (с, 3H) 8,65 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H) 8,15 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 7,96 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H) 6,86 (с, 1H) 5,57 - 5,40 (м, 1H) 5,16(с, 2H) 4,25 (ш.с., 2H) 3,45 (кв., <i>J</i> =7,0 Гц, 2H) 2,72 (ш.т., <i>J</i> =5,1 Гц, 3H) 1,61 (д, <i>J</i> =6,5 Гц, 6H) 1,19 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H).
78 (C)	 <p>4-[(метиламино)метил]-6-(пропан-2-иламино)-2-[6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	421,2	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,88 (с, 1H) 8,55 (д, <i>J</i> =7,78 Гц, 1H) 8,01 (т, <i>J</i> =8,01 Гц, 1H) 7,88 (д, <i>J</i> =7,48 Гц, 1H) 6,60 (с, 1H) 6,55 (д, <i>J</i> =7,73 Гц, 1H) 5,51 (квин., <i>J</i> =6,68 Гц, 1H) 5,07 (с, 2H) 3,96 (dq, <i>J</i> =13,41, 6,57 Гц, 1H) 3,71 (с, 2H) 2,28 (с, 3H) 1,51 (д, <i>J</i> =6,71 Гц, 6H) 1,11 (д, <i>J</i> =6,41 Гц, 6H).

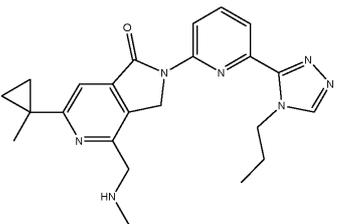
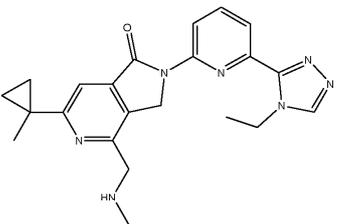
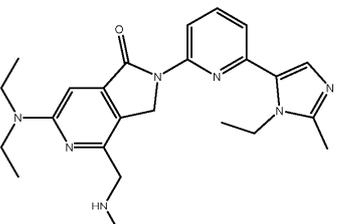
79 (O)	 <p>4-(аминометил)-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	[M+Na] ⁺ 443,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,49 (с, 1H) 8,69 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H) 8,56 (ш.с., 3H) 8,17 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 7,98 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H) 6,89 (с, 1H) 5,58 - 5,47 (м, 1H) 5,19 (с, 2H) 5,13 - 4,95 (м, 1H) 4,21 (ш. д., <i>J</i> =5,5 Гц, 2H) 2,94 (с, 3H) 1,63 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H) 1,17 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H).
80 (O)	 <p>6-(диэтиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	435,0	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,73 (с, 1H), 8,61 (д, <i>J</i> =8,25 Гц, 1H), 8,04-8,15 (м, 1H), 8,00 (д, <i>J</i> =7,52 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,52-4,62 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,59 (кв., <i>J</i> =6,97 Гц, 3H), 2,49 (с, 3H), 1,81-1,94 (м, 2H), 1,34 (с, 1H), 1,15 (т, <i>J</i> =6,97 Гц, 6H), 0,94 (т, <i>J</i> =7,34 Гц, 3H).
81 (O)	 <p>4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	406,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,43 - 9,30 (м, 2H) 9,21 (с, 1H) 8,67 (д, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H) 8,16 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 8,02 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H) 6,91 (с, 1H) 5,21 (с, 2H) 5,14 - 4,93 (м, 1H) 4,36 (ш.т., <i>J</i> =5,6 Гц, 2H) 4,20 (с, 3H) 2,93 (с, 3H) 2,74 - 2,68 (м, 3H) 1,17 (д, <i>J</i> =6,5 Гц, 6H).

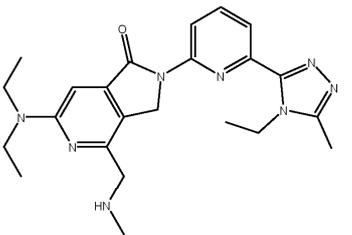
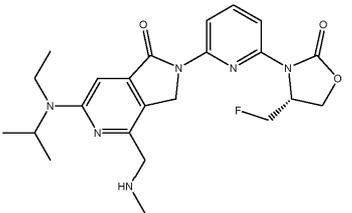
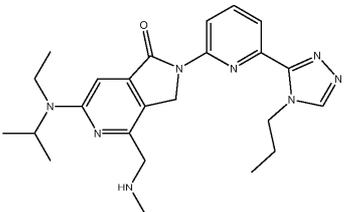
82 (O)	 <p>4-(аминометил)-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	421,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,08 (с, 1H) 8,67 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H) 8,51 (ш.с., 3H) 8,14 (т, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H) 8,03 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H) 6,89 (с, 1H) 5,15 (с, 2H) 5,10 - 4,98 (м, 1H) 4,61 (ш.т., <i>J</i> =7,2 Гц, 2H) 4,27 - 4,18 (м, 2H) 2,94 (с, 3H) 1,95 - 1,86 (м, 2H) 1,17 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H) 0,96 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 3H).
83 (C)	 <p>2-[5-фтор-6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	436,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,01 - 9,05 (м, 1H) 8,66 - 8,76 (м, 1H) 8,09 - 8,16 (м, 1H) 7,53 - 7,59 (м, 1H) 5,21 - 5,27 (м, 2H) 4,95 - 5,04 (м, 1H) 3,84 - 3,90 (м, 2H) 2,30 - 2,34 (м, 3H) 1,61 - 1,65 (м, 4H) 1,54 (д, <i>J</i> =6,85 Гц, 6H) 1,24 (ш. д., <i>J</i> =2,69 Гц, 2H) 0,85 - 0,87 (м, 2H).
84 (C)	 <p>6-[этил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	435,1	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,73 (с, 1H) 8,53 - 8,63 (м, 1H) 8,03 - 8,09 (м, 1H) 7,96 - 8,01 (м, 1H) 6,71 (с, 1H) 5,13 (с, 2H) 4,80 - 4,86 (м, 1H) 4,62 (кв., <i>J</i> =7,15 Гц, 2H) 3,86 (с, 2H) 3,18 - 3,35 (м, 2H) 2,40 (с, 3H) 1,49 (т, <i>J</i> =7,15 Гц, 3H) 1,13 - 1,19 (м, 9H)

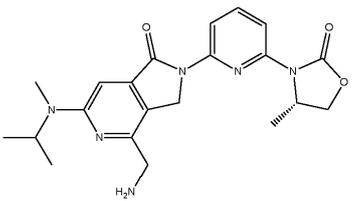
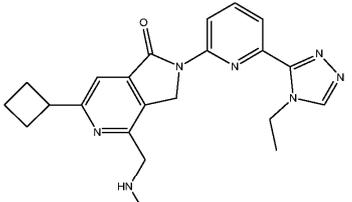
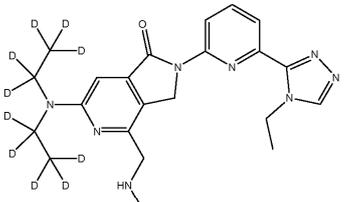
85 (M)	 <p>4-(аминометил)-2-{{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	412,5	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,33 – 8,16 (м, 4H), 7,98 (т, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,89 (д, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 5,25 – 4,96 (м, 4H), 4,74 (с, 1H), 4,64 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 4,51 (дд, <i>J</i> =8,7, 3,3 Гц, 1H), 4,35 (д, <i>J</i> =9,1 Гц, 2H), 1,57 (с, 3H), 1,50 – 1,37 (м, 2H), 0,89 (д, <i>J</i> =2,7 Гц, 2H). абсолютная стереохимия известна
86 (M)	 <p>4-(аминометил)-6-циклопропил-2-{{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	398,5	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,28 – 8,17 (м, 4H), 7,97 (т, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,89 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 5,20 – 4,97 (м, 4H), 4,77 (дд, <i>J</i> =45,6, 10,1, 1,8 Гц, 1H), 4,63 (т, <i>J</i> =8,9 Гц, 1H), 4,51 (дд, <i>J</i> =8,6, 3,3 Гц, 1H), 4,38 – 4,27 (м, 2H), 2,33 (дд, <i>J</i> =8,1, 4,8, 3,4 Гц, 1H), 1,21 – 1,12 (м, 2H), 1,03 (дд, <i>J</i> =8,1, 3,1 Гц, 2H). абсолютная стереохимия известна
87 (M)	 <p>6-циклопропил-2-{{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	412,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,95 (с, 2H), 8,25 (дд, <i>J</i> =8,0, 0,7 Гц, 1H), 7,99 (т, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,91 (дд, <i>J</i> =8,2, 0,8 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 5,23 – 4,96 (м, 4H), 4,77 – 4,61 (м, 2H), 4,57 – 4,38 (м, 3H), 2,54 (с, 2H), 2,41 – 2,31 (м, 1H), 1,17 (dq, <i>J</i> =5,2, 3,1 Гц, 2H), 1,06 (дт, <i>J</i> =8,2, 3,1 Гц, 2H). абсолютная стереохимия известна

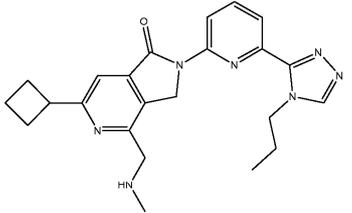
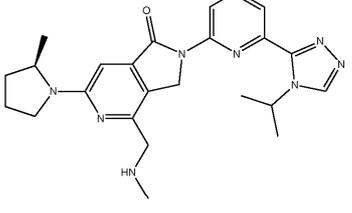
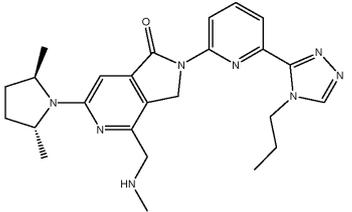
88 (Q)	 <p>6-(диэтиламино)-4-[(диметиламино)метил]-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	435,4	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,73 (с, 1H), 8,62 (д, <i>J</i> =8,25 Гц, 1H), 8,05-8,16 (м, 1H), 8,01 (д, <i>J</i> =7,52 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,65 (кв., <i>J</i> =7,21 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,54-3,58 (м, 4H), 2,23 (с, 6H), 1,52 (т, <i>J</i> =7,15 Гц, 3H), 1,14 (т, <i>J</i> =6,97 Гц, 6H).
89 (R)	 <p>4-(аминометил)-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	407,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,75 (с, 1H) 8,63 (дд, <i>J</i> =8,38, 0,67 Гц, 1H) 8,06 - 8,16 (м, 1H) 7,93 - 8,04 (м, 1H) 6,75 (с, 1H) 5,21 (с, 2H) 4,88 - 5,05 (м, 1H) 4,64 (кв., <i>J</i> =7,25 Гц, 2H) 3,88 (с, 2H) 2,89 (с, 3H) 1,50 (т, <i>J</i> =7,09 Гц, 3H) 1,16 (д, <i>J</i> =6,72 Гц, 6H).
90 (O)	 <p>4-(аминометил)-6-(1-метилциклопропил)-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	404,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,75 (с, 1H) 8,63 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H) 8,11 (т, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H) 8,03 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H) 7,55 (с, 1H) 5,29 (с, 2H) 4,58 (ш.т., <i>J</i> =7,3 Гц, 2H) 3,96 (с, 2H) 1,95 - 1,81 (м, 2H) 1,56 (с, 3H) 1,36 - 1,15 (м, 2H) 0,94 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 3H) 0,89 - 0,84 (м, 2H).

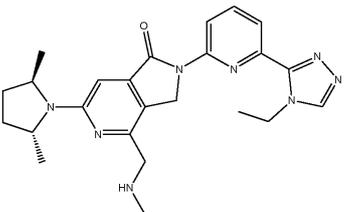
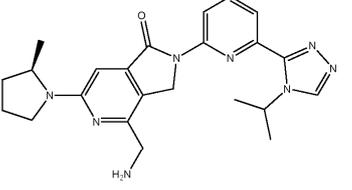
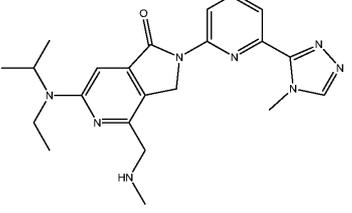
91 (M)	 <p>2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	426,2	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,27 – 8,12 (м, 2H), 7,96 (т, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,86 (д, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 5,20 – 4,98 (м, 4H), 4,78 (ддд, <i>J</i> =45,6, 10,0, 1,7 Гц, 1H), 4,62 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 4,48 (дд, <i>J</i> =8,6, 3,3 Гц, 1H), 3,94 (д, <i>J</i> =1,6 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,26 (кв., <i>J</i> =2,9 Гц, 2H), 0,85 (т, <i>J</i> =3,2 Гц, 2H). абсолютная стереохимия известна
92 (O)	 <p>6-(азетидин-1-ил)-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	404,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,75 (с, 1H) 8,61 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H) 8,07 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 8,04 - 7,98 (м, 1H) 6,54 (с, 1H) 5,18 (с, 2H) 4,63 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 2H) 4,00 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 4H) 3,82 (с, 2H) 2,37 - 2,33 (м, 5H) 1,51 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H).
93 (O)	 <p>6-(азетидин-1-ил)-4-[(метиламино)метил]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	418,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,74 (с, 1H) 8,62 (д, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H) 8,07 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 8,04 - 7,99 (м, 1H) 6,55 (с, 1H) 5,16 (с, 2H) 4,58 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H) 4,00 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 4H) 3,80 (с, 2H) 2,37 - 2,32 (м, 5H) 1,88 (ш. д., <i>J</i> =7,3 Гц, 2H) 0,94 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H).

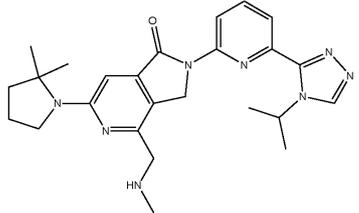
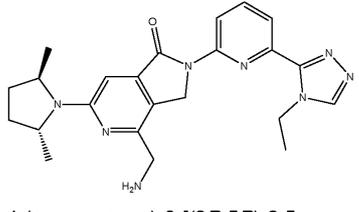
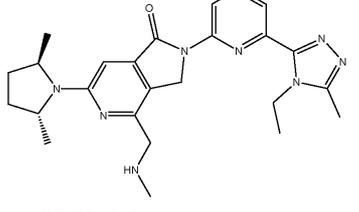
94 (S)	 <p>4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	418,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,75 (с, 1H) 8,63 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 8,16 - 8,07 (м, 1H) 8,07 - 8,00 (м, 1H) 7,57 (с, 1H) 5,26 (с, 2H) 4,58 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H) 3,93 (с, 2H) 2,36 (с, 3H) 1,89 (сикс., <i>J</i> =7,1 Гц, 2H) 1,56 (с, 3H) 1,27 (ш. д., <i>J</i> =2,3 Гц, 2H) 0,95 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H) 0,89 - 0,86 (м, 2H).
95 (S)	 <p>2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	404,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,76 (с, 1H) 8,64 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H) 8,16 - 8,08 (м, 1H) 8,07 - 7,99 (м, 1H) 7,58 (с, 1H) 5,29 (с, 2H) 4,64 (кв., <i>J</i> =6,8 Гц, 2H) 3,97 (с, 2H) 2,37 (с, 3H) 1,62 - 1,48 (м, 6H) 1,26 (ш.с., 2H) 0,88 (ш. д., <i>J</i> =2,3 Гц, 2H).
96 (V)	 <p>6-(диэтиламино)-2-[6-(1-этил-2-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	434,5	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,87 (с, 2H), 8,53 (д, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 8,5 (т, <i>J</i> =8,1 Гц, 2H), 7,65 (д, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,59 (кв., <i>J</i> =7,1 Гц, 2H), 4,32 (т, <i>J</i> =5,4 Гц, 2H), 3,63 (кв., <i>J</i> =7,0 Гц, 4H), 2,74 (м, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,41 (т, <i>J</i> =7,1 Гц, 3H), 1,14 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 6H).

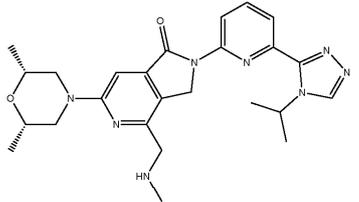
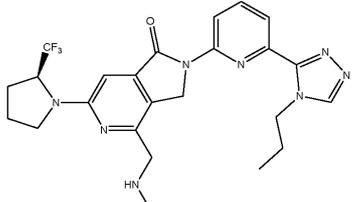
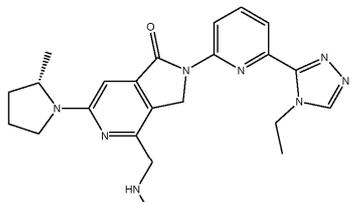
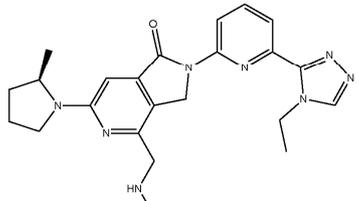
97 (U)	 <p>6-(диэтиламино)-2-[6-(4-этил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	435,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 8,05 (т, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,96 (д, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,53 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,56 (кв., <i>J</i> =6,8 Гц, 4H), 2,52 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,46 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H), 1,13 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 6H).
98 (T)	 <p>6-[этил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	457,0	¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,18 - 8,26 (м, 1H) 7,94 (т, <i>J</i> =8,07 Гц, 1H) 7,85 (д, <i>J</i> =8,17 Гц, 1H) 6,69 (с, 1H) 4,94 - 5,13 (м, 4H) 4,72 - 4,87 (м, 2H) 4,62 (т, <i>J</i> =8,82 Гц, 1H) 4,44 - 4,52 (м, 1H) 3,78 - 3,85 (м, 2H) 3,35 - 3,39 (м, 3H) 2,40 (с, 3H) 1,10 - 1,20 (м, 9H).
99 (O)	 <p>6-[этил(пропан-2-ил)амино]-4-[(метиламино)метил]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	449,0	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,72 (с, 1H) 8,59 - 8,63 (м, 1H) 8,05 - 8,10 (м, 1H) 7,99 (дд, <i>J</i> =7,70, 0,73 Гц, 1H) 6,71 (с, 1H) 5,12 (с, 2H) 4,78 - 4,84 (м, 1H) 4,57 (т, <i>J</i> =7,15 Гц, 2H) 3,79 (с, 2H) 3,33 - 3,36 (м, 2H) 2,33 - 2,38 (м, 3H) 1,87 (сикс., <i>J</i> =7,30 Гц, 2H) 1,14 - 1,20 (м, 9H) 0,93 (т, <i>J</i> =7,43 Гц, 3H).

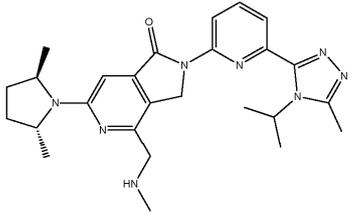
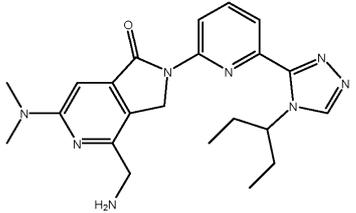
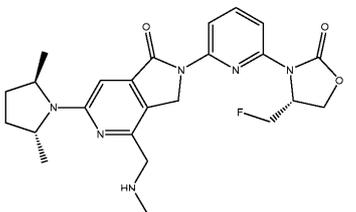
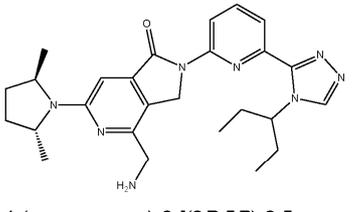
100 (Т)	 <p>4-(аминометил)-2-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	411,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,59 - 8,40 (м, 3H) 8,23 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 7,95 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 7,82 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H) 6,86 (с, 1H) 5,17 - 5,08 (м, 1H) 5,08 - 4,91 (м, 3H) 4,60 (ш.т., <i>J</i> =8,2 Гц, 1H) 4,29 - 4,20 (м, 2H) 4,17-4,14 (м, 1H) 2,93 (с, 3H) 1,49 (ш. д., <i>J</i> =6,0 Гц, 3H) 1,16 (ш. д., <i>J</i> =6,3 Гц, 6H). абсолютная стереохимия известна
101 (W)	 <p>6-циклобутил-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	404,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,76 (с, 1H) 8,63 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H) 8,15 - 8,07 (м, 1H) 8,06 - 8,00 (м, 1H) 7,53 (с, 1H) 5,32 (с, 2H) 4,65 (кв., <i>J</i> =7,2 Гц, 2H) 4,00 (с, 2H) 3,79 (квин., <i>J</i> =8,7 Гц, 1H) 2,37 (с, 3H) 2,35 - 2,29 (м, 4H) 2,10 - 1,98 (м, 1H) 1,94 - 1,81 (м, 1H) 1,53 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H).
102 (С)	 <p>6-{bis[(пентадеутерио)этил]амино}-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	431,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,23 (ш.с., 2H) 9,00 (ш.с., 1H) 8,65 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H) 8,15 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 8,02 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H) 6,87 (с, 1H) 5,16(с, 2H) 4,66 (кв., <i>J</i> =7,2 Гц, 2H) 4,33 (ш. д., <i>J</i> =5,5 Гц, 2H) 2,73 (т, <i>J</i> =5,3 Гц, 3H) 1,51 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H).

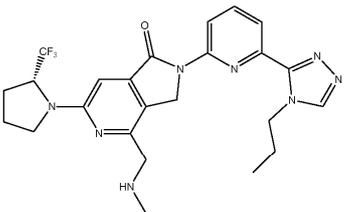
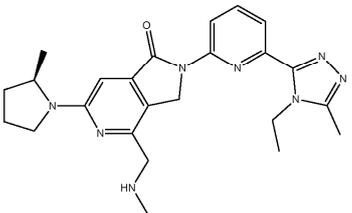
103 (W)	 <p>6-циклобутил-4-[[метиламино]метил]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	418,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,75 (с, 1H) 8,63 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H) 8,15 - 8,07 (м, 1H) 8,06 - 8,01 (м, 1H) 7,54 (с, 1H) 5,30 (с, 2H) 4,59 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H) 4,00 (с, 2H) 3,80 (квин., <i>J</i> =8,7 Гц, 1H) 2,38 (с, 3H) 2,35 - 2,27 (м, 4H) 2,10 - 1,98 (м, 1H) 1,95 - 1,81 (м, 3H) 0,95 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H).
104 (C)	 <p>4-[[метиламино]метил]-6-[(2<i>R</i>)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2-[6-(4-пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	447,3	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,91 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,59 (д, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 8,08 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,90 (д, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,44 - 5,32 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,60 (м, 1H), 3,33 - 3,23 (м, 2H), 2,95 (д, <i>J</i> =2,1 Гц, 3H), 2,09 - 1,93 (м, 3H), 1,66 - 1,72 (м, 1H), 1,54 (дд, <i>J</i> =6,8, 2,1 Гц, 6H), 1,16 (дд, <i>J</i> =6,4, 2,1 Гц, 3H).
105 (C)	 <p>6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-диметилпирролидинил-1-ил]-4-[[метиламино]метил]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	461,7	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,74 (с, 2H), 8,61 (дд, <i>J</i> =8,4, 0,8 Гц, 1H), 8,10 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 8,05 - 7,94 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,15 - 5,01 (м, 2H), 4,53 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 4,31 (м, 4H), 2,74 (т, <i>J</i> =5,3 Гц, 3H), 2,23 (с, 2H), 1,83 (кв., <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 1,74 - 1,58 (м, 2H), 1,11 (д, <i>J</i> =6,2 Гц, 6H), 0,89 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H). абсолютная стереохимия известна

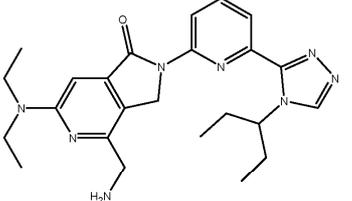
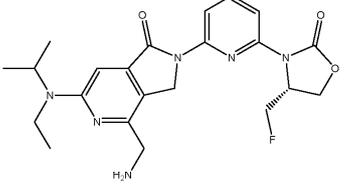
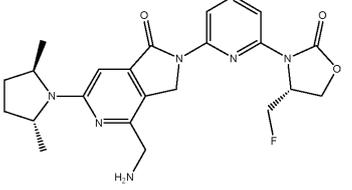
106 (C)	 <p>6-[(2R,5R)-2,5- диметилпирролидин-1-ил]-2-[6-(4- этил-4H-1,2,4-триазол-3- ил)пиридин-2-ил]-4- [(метиламино)метил]-2,3-дигидро- 1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	447,6	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,77 (с, 2H), 8,63 (д, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 8,13 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 8,01 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,18 – 5,03 (м, 2H), 4,62 (кв., <i>J</i> =7,1 Гц, 2H), 4,37 (м, 4H), 2,78 (т, <i>J</i> =5,4 Гц, 3H), 2,26 (с, 2H), 1,69 (д, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 1,48 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H), 1,14 (д, <i>J</i> =6,1 Гц, 6H). абсолютная стереохимия известна
107 (AA)	 <p>4-(аминометил)-6-[(2R)-2- метилпирролидин-1-ил]-2-[6-(4- (пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3- ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H- пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	433,2	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,92 - 8,94 (м, 1H) 8,57 - 8,63 (м, 1H) 8,04 - 8,11 (м, 1H) 7,91 - 7,96 (м, 1H) 6,55 - 6,57 (м, 1H) 5,50 - 5,57 (м, 1H) 5,14 - 5,17 (м, 2H) 4,15 - 4,26 (м, 2H) 3,80 - 3,88 (м, 2H) 3,31 - 3,35 (м, 3H) 2,04 - 2,07 (м, 2H) 1,92 - 1,98 (м, 2H) 1,56 - 1,59 (м, 6H) 1,19 (ш. д., <i>J</i> =6,05 Гц, 3H).
108 (P)	 <p>6-[этил(пропан-2-ил)амино]-4- [(метиламино)метил]-2-[6-(4-метил- 4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2- ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4- с]пиридин-1-он</p>	421,1	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,64 - 8,66 (м, 1H) 8,58 (д, <i>J</i> =8,44 Гц, 1H) 8,04 - 8,10 (м, 1H) 7,96 (д, <i>J</i> =7,52 Гц, 1H) 6,72 - 6,74 (м, 1H) 5,13 - 5,16 (м, 2H) 4,79 - 4,89 (м, 1H) 4,10 - 4,12 (м, 3H) 3,88 - 3,98 (м, 2H) 3,41 - 3,46 (м, 5H) 1,15 - 1,19 (м, 9H).

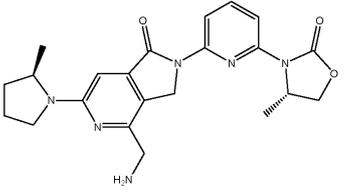
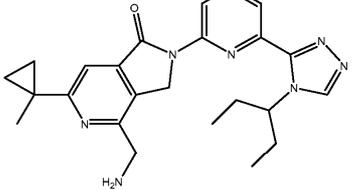
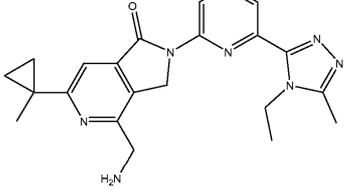
109 (C)	 <p>6-(2,2-диметилпирролидинил-1-ил)-4-[(метиламино)метил]-2-[6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	461,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,92 - 8,96 (м, 1H) 8,60 - 8,66 (м, 1H) 8,08 (т, <i>J</i> =8,01 Гц, 1H) 7,93 - 8,02 (м, 1H) 6,55 (с, 1H) 5,57 (дт, <i>J</i> =13,33, 6,54 Гц, 1H) 5,15 (с, 2H) 4,09 (кв., <i>J</i> =5,09 Гц, 1H) 3,86 (с, 2H) 3,40 - 3,48 (м, 2H) 2,37 - 2,40 (м, 3H) 1,89 - 1,95 (м, 4H) 1,58 (д, <i>J</i> =6,72 Гц, 6H) 1,53 (с, 6H).
110 (C)	 <p>4-(аминометил)-6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-диметилпирролидинил-1-ил]-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	433,2	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,52 (д, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 8,37 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,87 (т, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,75 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,94 - 4,82 (м, 2H), 4,37 (кв., <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 4,28 - 3,92 (м, 4H), 2,08 - 1,94 (м, 2H), 1,43 (д, <i>J</i> =5,5 Гц, 2H), 1,28 - 1,19 (м, 3H), 0,90 (д, <i>J</i> =6,1 Гц, 6H).
111 (U)	 <p>6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-диметилпирролидинил-1-ил]-2-[6-(4-этил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	461,3	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,53 (д, <i>J</i> =8,25 Гц, 1H) 7,93 - 8,04 (м, 1H) 7,90 (д, <i>J</i> =7,70 Гц, 1H) 6,65 (с, 1H) 5,31 (с, 2H) 4,48 (кв., <i>J</i> =6,97 Гц, 2H) 3,54 - 3,58 (м, 2H) 3,52 (br, s, 3H, предполагается; частично перекрывается с пиком воды) 2,98 (с, 3H) 2,42 (с, 3H) 1,35 - 1,43 (м, 9H) 1,03 (т, <i>J</i> =6,97 Гц, 3H).

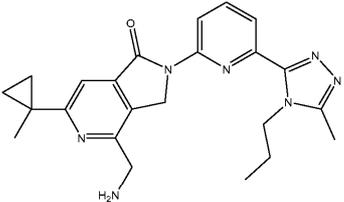
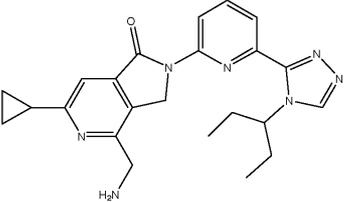
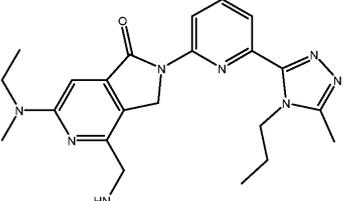
112 (C)	 <p>6-[2,6-диметилморфолин-4-ил]-4-[[метиламино)метил]-2-[6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	477,0	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,83 - 8,89 (м, 1H) 8,54 (д, <i>J</i> =8,44 Гц, 1H) 8,01 - 8,06 (м, 1H) 7,86 - 7,89 (м, 1H) 6,99 - 7,02 (м, 1H) 6,46 - 6,53 (м, 2H) 5,41 - 5,47 (м, 1H) 5,05 - 5,09 (м, 2H) 3,93 - 4,04 (м, 2H) 3,67 - 3,73 (м, 4H) 2,35 - 2,43 (м, 3H) 1,48 - 1,54 (м, 6H) 1,13 (ш. д., <i>J</i> =6,05 Гц, 6H).
113 (C)	 <p>4-[(метиламино)метил]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	501,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,75 (с, 1H) 8,64 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 8,15 - 8,07 (м, 1H) 8,05 - 7,99 (м, 1H) 6,92 (с, 1H) 5,23 - 5,11 (м, 3H) 4,58 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 2H) 3,87 (с, 2H) 3,82 - 3,72 (м, 1H) 3,52 - 3,38 (м, 1H) 2,37 (с, 3H) 2,14 (ш.с., 4H) 1,89 (сикс., <i>J</i> =7,2 Гц, 2H) 0,95 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 3H).
114 (C)	 <p>2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[[метиламино)метил]-6-[(2S)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	433,2	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,71 - 8,73 (м, 1H) 8,51 - 8,59 (м, 1H) 8,03 - 8,09 (м, 1H) 7,93 - 7,98 (м, 1H) 6,60 - 6,65 (м, 1H) 5,04 - 5,10 (м, 2H) 4,54 - 4,62 (м, 2H) 4,17 - 4,25 (м, 1H) 4,06 - 4,11 (м, 2H) 3,53 - 3,58 (м, 2H) 3,29 - 3,37 (м, 1H) 2,58 - 2,62 (м, 3H) 1,99 - 2,08 (м, 2H) 1,92 - 1,98 (м, 1H) 1,66 - 1,73 (м, 1H) 1,45 - 1,49 (м, 3H) 1,14 - 1,21 (м, 3H).
115 (C)	 <p>2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[[метиламино)метил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	433,2	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,69 - 8,74 (м, 1H) 8,53 - 8,60 (м, 1H) 8,06 - 8,10 (м, 1H) 7,94 - 8,00 (м, 1H) 6,60 - 6,65 (м, 1H) 5,07 - 5,14 (м, 2H) 4,55 - 4,65 (м, 2H) 4,20 - 4,24 (м, 1H) 3,97 - 4,04 (м, 4H) 3,30 - 3,35 (м, 1H) 2,52 - 2,54 (м, 3H) 2,01 - 2,09 (м, 2H) 1,92 - 1,98 (м, 1H) 1,66 - 1,74 (м, 1H) 1,43 - 1,50 (м, 3H) 1,12 - 1,19 (м, 3H).

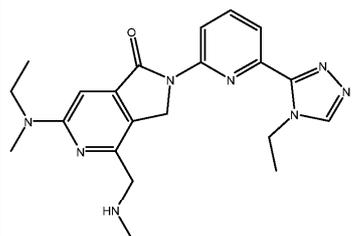
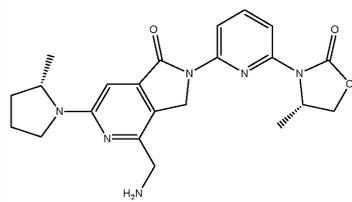
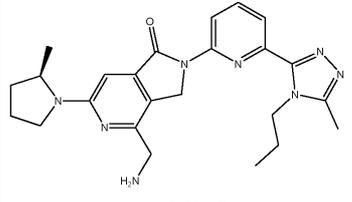
116 (U)	 <p>6-[(2R,5R)-2,5- диметилпирролидинил-1-ил]-4- [[метиламино)метил]-2-[6-[5-метил- 4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3- ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H- пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	475,3	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,5-8,6 (м, 1H), 8,0-8,1 (м, 1H), 7,78 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 5,4-5,6 (м, 1H), 5,0-5,2 (м, 2H), 4,22 (ш.с., 2H), 3,75 (дд, <i>J</i> =2,5, 3,9 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,2-2,3 (м, 2H), 1,6-1,6 (м, 2H), 1,55 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 6H), 1,12 (д, <i>J</i> =5,5 Гц, 6H).
117 (AA)	 <p>4-(аминометил)-6-(диметиламино)- 2-[6-[4-(пентан-3-ил)-4H-1,2,4- триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3- дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин- 1-он</p>	421,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,90 (с, 1H) 8,63 (дд, <i>J</i> =8,31, 0,73 Гц, 1H) 8,04 - 8,13 (м, 1H) 7,93 (дд, <i>J</i> =7,58, 0,73 Гц, 1H) 6,77 (с, 1H) 5,33 - 5,44 (м, 1H) 5,17 (с, 2H) 3,86 (ш. д., <i>J</i> =11,49 Гц, 2H) 3,11 (с, 7H) 1,85 - 1,99 (м, 4H) 0,78 (т, <i>J</i> =7,34 Гц, 6H).
118 (M)	 <p>6-[(2R,5R)-2,5- диметилпирролидинил-1-ил]-2-[6- [[4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3- оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил]-4- [[метиламино)метил]-2,3-дигидро- 1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	469,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,24 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 8,00 - 7,92 (м, 1H) 7,86 (д, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H) 6,59 (с, 1H) 5,13 (ш. д., <i>J</i> =7,4 Гц, 1H) 5,10 - 4,96 (м, 3H) 4,88 - 4,70 (м, 1H) 4,68 - 4,60 (м, 1H) 4,50 (дд, <i>J</i> =3,1, 8,6 Гц, 1H) 4,25 (ш.с., 2H) 3,82 - 3,71 (м, 2H) 2,37 (с, 3H) 2,23 (ш.с., 2H) 1,64 (ш. д., <i>J</i> =5,5 Гц, 2H) 1,13 (д, <i>J</i> =6,1 Гц, 6H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ -237,98 (с, 1F). абсолютная стереохимия известна
119 (R)	 <p>4-(аминометил)-6-[(2R,5R)-2,5- диметилпирролидинил-1-ил]-2-[6-[4- (пентан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3- ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H- пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	475,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,78 (с, 1H), 8,6-8,6 (м, 1H), 8,07 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,9-8,0 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,3-5,5 (м, 1H), 5,15 (д, <i>J</i> =1,2 Гц, 2H), 4,29 (квин., <i>J</i> =6,3 Гц, 2H), 3,89 (ш.с., 2H), 2,27 (дт, <i>J</i> =2,2, 7,5 Гц, 2H), 1,9-2,0 (м, 4H), 1,6-1,7 (м, 2H), 1,17 (д, <i>J</i> =6,2 Гц, 6H), 0,8-0,9 (м, 6H).

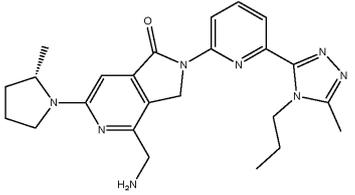
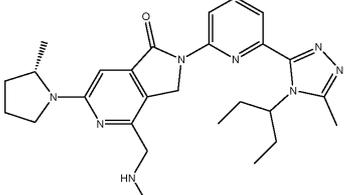
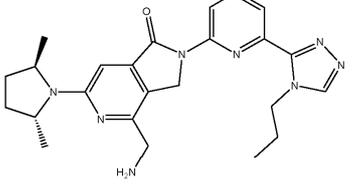
120	 <p>(С) 4-[(метиламино)метил]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-(трифторметил)пирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	501,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,46 (ш.с., 1H) 9,17 (ш.с., 1H) 8,79 (с, 1H) 8,64 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H) 8,12 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 8,02 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H) 7,07(с, 1H) 5,46 (ш.с., 1H) 5,23 - 5,12 (м, 2H) 4,57 (ш.т., <i>J</i> =7,2 Гц, 2H) 4,37 (ш.т., <i>J</i> =5,1 Гц, 2H) 3,83 (ш. д., <i>J</i> =9,5 Гц, 1H) 3,59 - 3,47 (м, 1H) 2,77 - 2,68 (м, 3H) 2,22 - 2,07 (м, 4H) 1,86 (сикс., <i>J</i> =7,2 Гц, 2H) 0,92 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H).
121	 <p>(АС) 2-[6-(4-этил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	477,1	¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,52 - 8,59 (м, 1H) 8,04 - 8,09 (м, 1H) 7,90 - 7,95 (м, 1H) 6,67 - 6,72 (м, 1H) 5,01 - 5,10 (м, 2H) 4,46 - 4,53 (м, 2H) 4,28 - 4,33 (м, 2H) 3,56 - 3,62 (м, 3H) 3,34 - 3,40 (м, 1H) 2,73 - 2,79 (м, 3H) 2,45 - 2,49 (м, 3H) 2,01 - 2,11 (м, 2H) 1,94 - 1,98 (м, 1H) 1,67 - 1,76 (м, 1H) 1,38 - 1,45 (м, 3H) 1,16 - 1,22 (м, 3H).

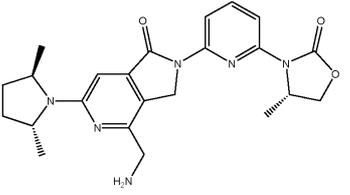
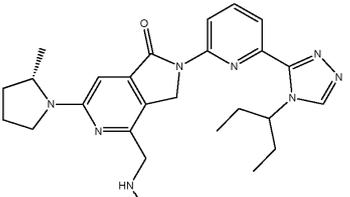
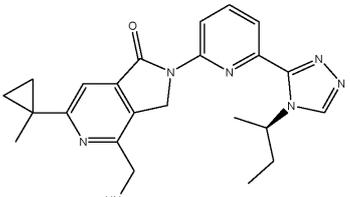
122 (AA)	 <p>4-(аминометил)-6-(диэтиламино)-2-{6-[4-(пентан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	449,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,91 (с, 1H), 8,64 (д, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 8,10 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,94 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,3-5,5 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,85 (ш.с., 2H), 3,5-3,6 (м, 4H), 1,8-2,0 (м, 4H), 1,15 (т, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H), 0,79 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 6H).
123 (Т)	 <p>4-(аминометил)-6-[этил(пропан-2-ил)амино]-2-{6-[(4<i>R</i>)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	442,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,47 (ш.с., 3H) 8,25 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 8,01 - 7,95 (м, 1H) 7,92 - 7,86 (м, 1H) 6,80 (с, 1H) 5,23 - 4,92 (м, 5H) 4,89 - 4,72 (м, 1H) 4,65 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H) 4,52 (дд, <i>J</i> =3,1, 8,7 Гц, 1H) 4,23 - 4,16 (м, 2H) 3,49 (кв., <i>J</i> =6,7 Гц, 2H) 1,22 - 1,13 (м, 9H).
124 (М)	 <p>4-(аминометил)-6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-диметилпирролидинил-1-ил]-2-{6-[(4<i>R</i>)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	455,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,36 (ш.с., 3H) 8,24 (д, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H) 8,01 - 7,95 (м, 1H) 7,92 - 7,86 (м, 1H) 6,71 (с, 1H) 5,22 - 5,08 (м, 2H) 5,07 - 4,98 (м, 2H) 4,85 (ш. д., <i>J</i> =10,5 Гц, 1H) 4,65 (т, <i>J</i> =8,9 Гц, 1H) 4,52 (дд, <i>J</i> =3,1, 8,7 Гц, 1H) 4,28 - 4,11 (м, 2H) 2,24 (ш. д., <i>J</i> =0,9 Гц, 2H) 2,05 - 1,94 (м, 2H) 1,67 (ш. д., <i>J</i> =5,4 Гц, 2H) 1,19 - 1,08 (м, 6H). абсолютная стереохимия известна

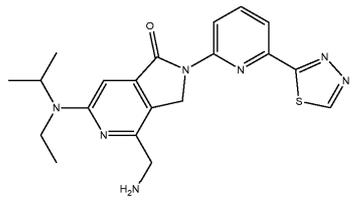
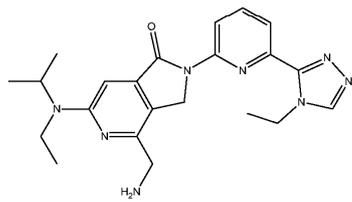
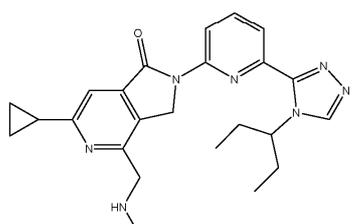
125 (Т)	 <p>4-(аминометил)-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил}-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	423,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,45 (ш.с., 3H) 8,23 (д, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H) 7,95 (т, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H) 7,82 (д, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H) 6,69 (с, 1H) 5,17 - 5,00 (м, 2H) 4,96 (дт, <i>J</i> =2,4, 4,0 Гц, 1H) 4,60 (т, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H) 4,34 (ш.с., 1H) 4,22 (ш. дд, <i>J</i> =6,1, 7,8 Гц, 2H) 4,16 (дд, <i>J</i> =3,8, 8,4 Гц, 1H) 3,63 (ш. д., <i>J</i> =2,6 Гц, 1H) 2,14 - 1,94 (м, 3H) 1,77 - 1,70 (м, 1H) 1,49 (д, <i>J</i> =6,2 Гц, 3H) 1,20 (д, <i>J</i> =6,2 Гц, 3H). абсолютная стереохимия известна
126 (S)	 <p>4-(аминометил)-6-(1-метилциклопропил)-2-{6-[4-(пентан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	432,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,92 (с, 1H) 8,64 (д, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H) 8,11 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 7,95 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H) 7,55 (с, 1H) 5,38 - 5,30 (м, 1H) 5,29 (с, 2H) 3,97 (с, 2H) 2,10 (ш.с., 2H) 2,00 - 1,82 (м, 4H) 1,56 (с, 3H) 1,30 - 1,20 (м, 2H) 0,89 - 0,70 (м, 2H) 0,78 (ш.т., <i>J</i> =7,3 Гц, 6H).
127 (AD)	 <p>4-(аминометил)-2-[6-(4-этил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	404,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,77 - 8,67 (м, 1H) 8,09 - 8,00 (м, 1H) 7,99 - 7,92 (м, 1H) 7,71 - 7,63 (м, 1H) 5,28 - 5,20 (м, 2H) 4,66 (кв., <i>J</i> =7,1 Гц, 2H) 4,05 (с, 2H) 2,60 (с, 3H) 1,61 (с, 3H) 1,57 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H) 1,43 - 1,38 (м, 2H) 0,95 - 0,89 (м, 2H).

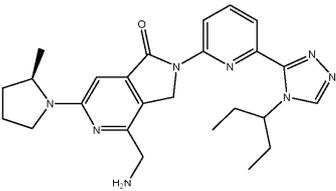
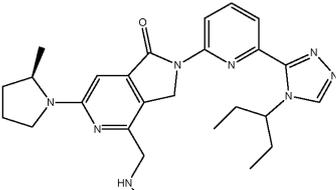
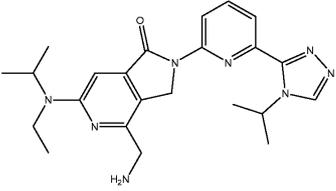
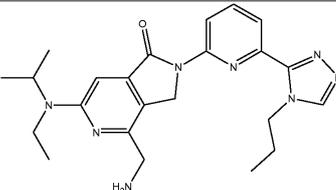
128 (AD)	 <p>4-(аминометил)-6-(1-метилциклопропил)-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	418,5	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,64 (дд, $J=8,4$, 0,9 Гц, 1H), 8,32 (с, 3H), 8,12 (дд, $J=8,4$, 7,7 Гц, 1H), 7,99 (дд, $J=7,6$, 0,9 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,50 – 4,41 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 1,83 (дт, $J=9,3$, 7,3 Гц, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,47 (кв., $J=3,4$ Гц, 2H), 0,97 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,92 (кв., $J=3,5$ Гц, 2H).
129 (C)	 <p>4-(аминометил)-6-циклопропил-2-[6-[4-(пентан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	418,2	^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,77 - 8,86 (м, 1H) 8,50 - 8,59 (м, 1H) 7,99 - 8,06 (м, 1H) 7,83 - 7,94 (м, 1H) 7,41 - 7,51 (м, 1H) 5,27 - 5,35 (м, 1H) 5,14 - 5,24 (м, 2H) 3,85 - 3,94 (м, 1H) 3,03 - 3,19 (м, 2H) 2,16 - 2,33 (м, 1H) 1,76 - 1,91 (м, 5H) 0,88 - 0,99 (м, 4H) 0,64 - 0,77 (м, 6H).
130 (AE)	 <p>6-[этил(метил)амино]-4-[(метиламино)метил]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	435,5	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,00 – 8,80 (м, 2H), 8,64 (дд, $J=8,4$, 0,9 Гц, 1H), 8,21 – 8,03 (м, 1H), 7,97 (дд, $J=7,7$, 0,9 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,44 (дд, $J=8,7$, 6,6 Гц, 2H), 4,35 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,72 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,75 (т, $J=5,3$ Гц, 3H), 2,53 (с, 3H), 1,80 (кв., $J=7,5$ Гц, 2H), 1,12 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,94 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

131 (С)	 <p>6-[этил(метил)амино]-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	407,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,20 - 9,12 (м, 2H) 8,90 (с, 1H) 8,64 (д, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H) 8,13 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 8,01 (д, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H) 6,91 (с, 1H) 5,15(с, 2H) 4,64 (кв., <i>J</i> =7,0 Гц, 2H) 4,34 (т, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H) 3,75 - 3,67 (м, 2H) 3,12 (с, 3H) 2,73 (т, <i>J</i> =5,4 Гц, 3H) 1,49 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H) 1,12 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H).
132 (М)	 <p>4-(аминометил)-2-[6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил]-6-[(2S)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	423,6	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,31 - 8,15 (м, 4H), 7,96 (т, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,86 - 7,78 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,18 - 4,97 (м, 2H), 4,97 - 4,90 (м, 1H), 4,61 (т, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 4,35 (м, 1H), 4,26 (д, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 4,17 (дд, <i>J</i> =8,4, 3,8 Гц, 1H), 3,64 (т, <i>J</i> =9,0 Гц, 1H), 3,39 (м, 1H), 2,06 (м, 3H), 1,75 (м, 1H), 1,49 (д, <i>J</i> =6,2 Гц, 3H), 1,21 (д, <i>J</i> =6,2 Гц, 3H). абсолютная стереохимия известна
133 (AF)	 <p>4-(аминометил)-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	447,2	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,52 (д, <i>J</i> =8,25 Гц, 1H) 7,97 (т, <i>J</i> =7,98 Гц, 1H) 7,88 (д, <i>J</i> =7,52 Гц, 1H) 6,51 (с, 1H) 5,03 (с, 2H) 4,31 - 4,44 (м, 2H) 4,13 - 4,26 (м, 1H) 3,82 - 3,92 (м, 1H) 3,45 - 3,55 (м, 4H) 2,41 (с, 3H) 1,93 - 2,05 (м, 2H) 1,86 - 1,93 (м, 1H) 1,83 (ш.с., 1H) 1,69 - 1,79 (м, 2H) 1,62 - 1,67 (м, 1H) 1,13 (д, <i>J</i> =6,24 Гц, 3H) 0,89 (т, <i>J</i> =7,34 Гц, 3H).

134 (AE)	 <p>4-[(метиламино)метил]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2S)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	461,6	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,87 (с, 2H), 8,63 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 8,16 – 8,04 (м, 1H), 7,96 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,11 (д, <i>J</i> =1,6 Гц, 2H), 4,49 – 4,40 (м, 2H), 4,40 – 4,29 (м, 3H), 3,74 – 3,59 (м, 2H), 2,77 (т, <i>J</i> =5,3 Гц, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,21 – 1,94 (м, 3H), 1,79 (дт, <i>J</i> =15,3, 7,4 Гц, 3H), 1,21 (д, <i>J</i> =6,2 Гц, 3H), 0,94 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H).
135 (AE)	 <p>4-[(метиламино)метил]-2-[6-[5-метил-4-(пентан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-6-[(2S)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	489,6	¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,90 (с, 2H), 8,64 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 8,11 (т, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,78 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,43 – 4,21 (м, 4H), 3,65 (т, <i>J</i> =9,2 Гц, 2H), 2,78 (м, 3H), 2,50 (с, 3H).
136 (C)	 <p>4-(аминометил)-6-[(2R,5R)-2,5-диметилпирролидинил-1-ил]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	447,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,74 (с, 1H), 8,62 (д, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 8,08 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 8,01 (д, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 5,20 – 5,06 (м, 2H), 4,64 – 4,49 (м, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 2,24 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,14 (д, <i>J</i> =6,1 Гц, 6H), 0,94 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H).

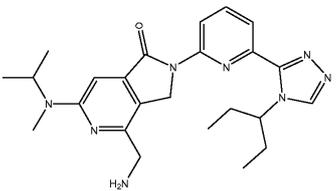
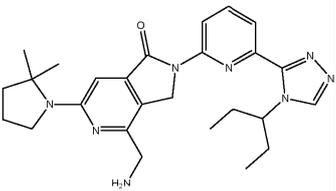
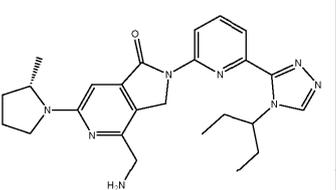
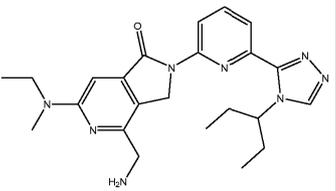
137 (D)	 <p>4-(аминометил)-6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-диметилпирролидинил-1-ил]-2-[6-[(4<i>S</i>)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1<i>H</i>-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	437,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,32 (т, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H) 7,90 (м, 2H) 6,89 (с, 1H) 5,20 - 5,03 (м, 3H) 4,63 (т, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H) 4,40 (ш.с., 2H) 4,37 - 4,30 (м, 2H) 4,20 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,5 Гц, 1H) 2,37 (ш.с., 2H) 1,78 (ш. д., <i>J</i> =5,5 Гц, 2H) 1,57 (д, <i>J</i> =6,2 Гц, 3H) 1,24 (д, <i>J</i> =6,1 Гц, 6H). абсолютная стереохимия известна
138 (C)	 <p>4-[(метиламино)метил]-6-[(2<i>S</i>)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2-[6-[4-(пентан-3-ил)-4<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1<i>H</i>-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	475,7	¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,91 (с, 3H), 8,62 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 8,11 (т, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,91 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,20 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,28 - 4,33 (м, 3H), 3,64 (м, 2H), 2,77 (м, 3H), 2,11 - 1,97 (м, 3H), 1,92 (м, 4H), 1,73 (м, 1H), 1,20 (д, <i>J</i> =6,3 Гц, 3H), 0,79 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 6H).
139 (S)	 <p>2-(6-[4-[(2<i>R</i>)-бутан-2-ил]-4<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил)-4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1<i>H</i>-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	432,2	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,14 - 9,18 (м, 1H) 8,93 (с, 1H) 8,61 (д, <i>J</i> =8,44 Гц, 1H) 8,12 (т, <i>J</i> =7,97 Гц, 1H) 7,93 (д, <i>J</i> =7,52 Гц, 1H) 7,69 (с, 1H) 5,24 - 5,31 (м, 1H) 5,18 - 5,24 (м, 2H) 4,47 (ш.с., 2H) 2,77 (с, 3H) 1,87 - 2,03 (м, 2H) 1,56 - 1,61 (м, 6H) 1,38 - 1,49 (м, 2H) 0,89 - 0,95 (м, 2H) 0,82 (т, <i>J</i> =7,34 Гц, 3H). абсолютная стереохимия известна

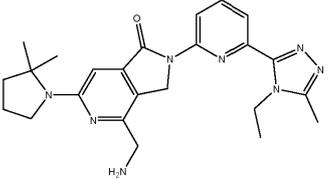
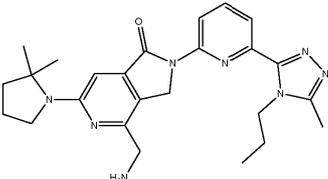
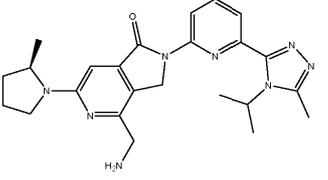
140 (AG)	 <p>4-(аминометил)-6-[этил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	410,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,76 (с, 1H) 8,69 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 8,19 - 8,14 (м, 1H) 8,13 - 8,09 (м, 1H) 6,77 (с, 1H) 5,70 (ш.с., 2H) 5,16 (с, 2H) 4,98- 4,88 (м, 1H) 4,08 (с, 2H) 3,52 - 3,43 (м, 2H) 1,21 - 1,16 (м, 9H).
141 (AH)	 <p>4-(аминометил)-6-[этил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	421,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,17 (с, 1H) 8,67 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 8,49 (ш.с., 3H) 8,16 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 8,03 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H) 6,84 (с, 1H) 5,17 (с, 2H) 5,05 - 4,93 (м, 1H) 4,69 (кв., <i>J</i> =7,2 Гц, 2H) 4,23 (кв., <i>J</i> =5,3 Гц, 2H) 3,50 (кв., <i>J</i> =6,7 Гц, 2H) 1,52 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H) 1,21 - 1,15 (м, 9H).
142 (C)	 <p>6-циклопропил-4-[(метиламино)метил]-2-[6-[4-(пентан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	432,1	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,84 - 8,92 (м, 1H) 8,54 - 8,63 (м, 1H) 8,03 - 8,10 (м, 1H) 7,85 - 7,94 (м, 1H) 7,48 - 7,54 (м, 1H) 5,31 - 5,38 (м, 1H) 5,18 - 5,23 (м, 2H) 3,85 - 3,86 (м, 2H) 2,30 - 2,34 (м, 3H) 2,21 - 2,27 (м, 1H) 1,83 - 1,95 (м, 4H) 0,93 - 1,04 (м, 5H) 0,73 - 0,79 (м, 6H).

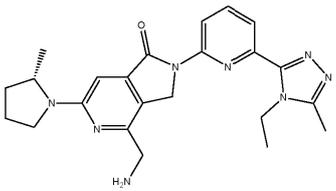
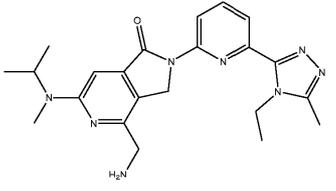
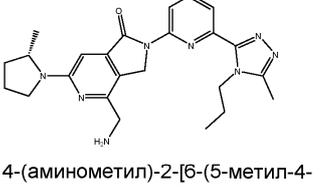
143	 <p>(R) 4-(аминометил)-6-[[2R]-2-метилпирролидинил-1-ил]-2-[6-[4-(пентан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	461,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,84 (с, 1H), 8,57 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 8,02 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,87 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,3-5,4 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,1-4,3 (м, 1H), 3,78 (ш.с., 2H), 3,5-3,6 (м, 2H), 2,0-2,1 (м, 2H), 1,7-1,9 (м, 5H), 1,6-1,6 (м, 1H), 1,13 (д, <i>J</i> =6,1 Гц, 3H), 0,71 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 6H).
144	 <p>(С) 4-[(метиламино)метил]-6-[[2R]-2-метилпирролидинил-1-ил]-2-[6-[4-(пентан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	475,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,91 (с, 1H) 8,64 (д, <i>J</i> =7,95 Гц, 1H) 8,09 (т, <i>J</i> =7,95 Гц, 1H) 7,94 (д, <i>J</i> =7,09 Гц, 1H) 6,60 (с, 1H) 5,32 - 5,50 (м, 1H) 5,14 (с, 2H) 4,12 - 4,28 (м, 1H) 3,82 (ш.с., 2H) 3,51 - 3,61 (м, 1H) 2,27 - 2,47 (м, 3H) 2,02 - 2,12 (м, 2H) 1,86 - 1,99 (м, 6H) 1,62 - 1,75 (м, 1H) 1,20 (д, <i>J</i> =6,11 Гц, 3H) 0,79 (т, <i>J</i> =7,34 Гц, 6H).
145	 <p>(АН) 4-(аминометил)-6-[этил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	434,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,61 (с, 1H) 8,70 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H) 8,57 (ш.с., 3H) 8,18 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H) 7,98 (д, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H) 6,84 (с, 1H) 5,59 - 5,48 (м, 1H) 5,20 (с, 2H) 5,05 - 4,90 (м, 1H) 4,20 (ш. д., <i>J</i> =5,5 Гц, 2H) 3,57 - 3,44 (м, 2H) 1,64 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H) 1,22 - 1,15 (м, 9H).
146	 <p>(АН) 4-(аминометил)-6-[этил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	435,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,08 (с, 1H) 8,70 - 8,64 (м, 1H) 8,46 (ш.с., 3H) 8,19 - 8,11 (м, 1H) 8,03 (дд, <i>J</i> =0,6, 7,6 Гц, 1H) 6,84 (с, 1H) 5,15 (с, 2H) 5,05 - 4,93 (м, 1H) 4,61 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 2H) 4,21 (кв., <i>J</i> =5,6 Гц, 2H) 3,50 (кв., <i>J</i> =6,6 Гц, 2H) 1,96 - 1,84 (м, 2H) 1,24 - 1,13 (м, 9H) 0,96 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H).

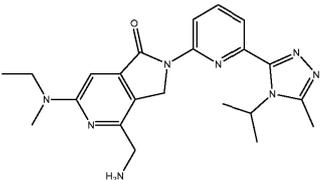
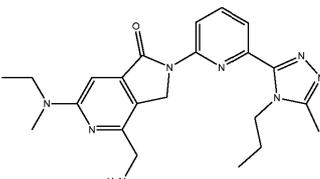
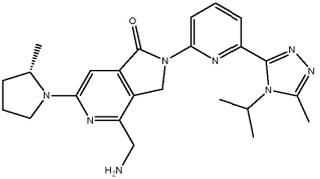
* Использование или 1 в структуре и ξ для стереохимии в названии означает идентификацию хиральных центров, которые были разделены на энантиомеры, но конкретный энантиомер не был идентифицирован; в структуре нарисован сплошной или пунктирный клин, но это может быть другой энантиомер.

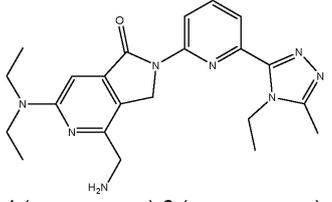
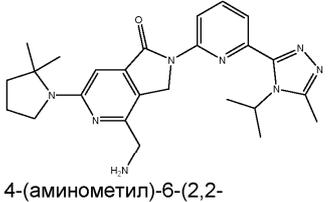
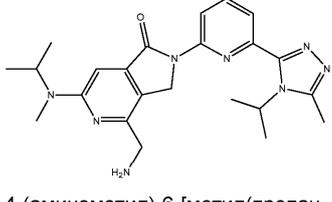
Таблица 1В

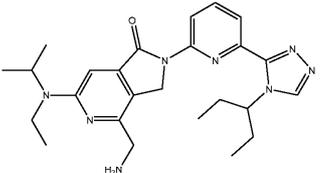
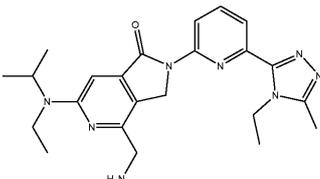
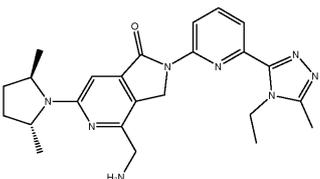
Пр. No.	Структура/название по IUPAC	РХ-МС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); вращение площади поляризации света; стереохимические примечания
150 (С)	 <p>4-(аминометил)-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-{6-[4-(пентан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	449,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9,10 (с, 1H), 8,81 (д, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 8,10 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,92 (д, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,38 - 5,30 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 5,06 (тд, <i>J</i> =6,7, 13,3 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,14 - 1,95 (м, 4H), 1,27 (д, <i>J</i> =6,7 Гц, 6H), 0,93 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 6H).
151 (С)	 <p>4-(аминометил)-6-(2,2-диметилпирролидинил-1-ил)-2-{6-[4-(пентан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	475,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,93 (с, 1H), 8,79 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 8,10 (т, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,90 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,70 - 3,63 (м, 2H), 2,09 - 1,97 (м, 8H), 1,61 (с, 6H), 0,92 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 6H).
152 (С)	 <p>4-(аминометил)-6-[(2S)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2-{6-[4-(пентан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	461,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,89 (с, 1H), 8,78 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 8,13 - 8,07 (м, 1H), 7,90 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,37 - 4,31 (м, 3H), 3,72 (ш.с., 1H), 3,50 (ш.с., 1H), 2,22 - 1,95 (м, 7H), 1,86 (ш.д., <i>J</i> =4,0 Гц, 1H), 1,31 (д, <i>J</i> =6,3 Гц, 3H), 0,92 (дт, <i>J</i> =1,1, 7,3 Гц, 6H).
153 (С)	 <p>4-(аминометил)-6-[этил(метил)амино]-2-{6-[4-(пентан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил}-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	435,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9,96 (с, 1H), 8,93 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 8,25 - 8,17 (м, 1H), 8,01 (д, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,77 (кв., <i>J</i> =7,1 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,24 - 2,03 (м, 4H), 1,24 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H), 0,99 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 6H).

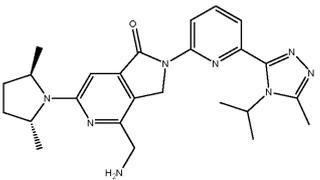
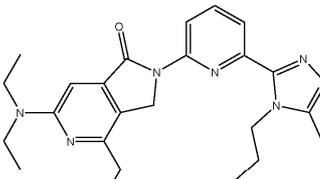
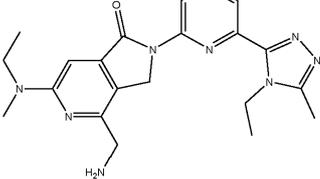
154 (AI)	 <p>4-(аминометил)-6-(2,2-диметилпирролидинил-1-ил)-2-[6-(4-этил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	447,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,75 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 8,15 - 8,06 (м, 1H), 7,97 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,65 (кв., <i>J</i> =7,1 Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 1,55 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H), 1,27 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H).
155 (AI)	 <p>4-(аминометил)-6-(2,2-диметилпирролидинил-1-ил)-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	461,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,85 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 8,13 (д, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 8,02 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,74 - 4,68 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,08 - 1,95 (м, 6H), 1,62 (с, 6H), 1,10 (т, <i>J</i> =7,5 Гц, 3H).
156 (AI)	 <p>4-(аминометил)-2-[6-[5-метил-4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-6-[(2<i>R</i>)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	447,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,91 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 8,23 - 8,14 (м, 1H), 7,89 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,72 (квин., <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,35 (с, 3H), 3,78 - 3,66 (м, 1H), 3,56 - 3,47 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,26 - 2,05 (м, 3H), 1,91 - 1,83 (м, 1H), 1,78 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 6H), 1,31 (д, <i>J</i> =6,3 Гц, 3H).

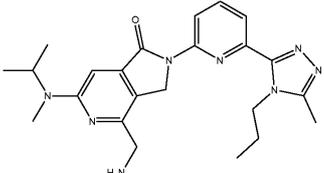
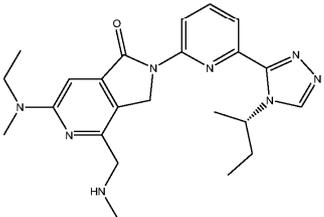
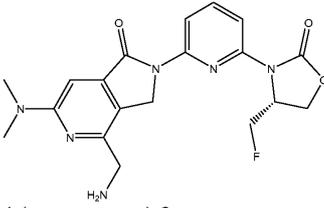
157 (AI)	 <p>4-(аминометил)-2-[6-(4-этил-5-метил-4<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2<i>S</i>)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1<i>H</i>-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	433,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,84 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 8,15 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 8,03 (д, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,84 - 4,78 (м, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,33 (ш. д., <i>J</i> =6,5 Гц, 1H), 3,71 (ш. дд, <i>J</i> =7,9, 10,4 Гц, 1H), 3,56 - 3,44 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,26 - 2,04 (м, 3H), 1,89 - 1,80 (м, 1H), 1,63 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H), 1,30 (д, <i>J</i> =6,3 Гц, 3H).
158 (AI)	 <p>4-(аминометил)-2-[6-(4-этил-5-метил-4<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1<i>H</i>-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	421,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,75 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 8,15 - 8,06 (м, 1H), 7,97 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,65 (кв., <i>J</i> =7,1 Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 1,55 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H), 1,27 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H).
159 (AI)	 <p>4-(аминометил)-2-[6-(5-метил-4-пропил-4<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2<i>S</i>)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1<i>H</i>-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	447,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,86 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 8,14 (т, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 8,02 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,74 - 4,65 (м, 2H), 4,36 (с, 3H), 3,72 (ш. д., <i>J</i> =2,6 Гц, 1H), 3,51 (ш. д., <i>J</i> =9,9 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,29 - 1,94 (м, 5H), 1,86 (ш.с., 1H), 1,31 (д, <i>J</i> =6,4 Гц, 3H), 1,10 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H).

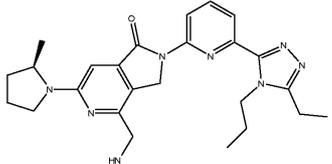
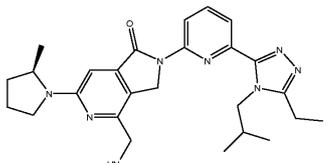
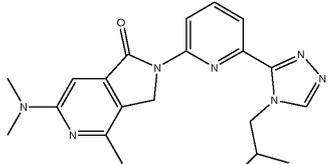
160 (AI)	 <p>4-(аминометил)-6-[этил(метил)амино]-2-[6-[5-метил-4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	421,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,89 (д, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 8,22 - 8,13 (м, 1H), 7,88 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,68 (квин., <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,77 (кв., <i>J</i> =7,1 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 1,76 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 6H), 1,24 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H).
161 (AI)	 <p>4-(аминометил)-6-[этил(метил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	421,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,90 (дд, <i>J</i> =0,7, 8,6 Гц, 1H), 8,21 - 8,13 (м, 1H), 8,05 (дд, <i>J</i> =0,7, 7,6 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,81 - 4,74 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,77 (д, <i>J</i> =7,1 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,90 - 2,83 (м, 3H), 2,03 (с, 2H), 1,24 (т, <i>J</i> =7,1 Гц, 3H), 1,13 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H).
162 (AI)	 <p>4-(аминометил)-2-[6-[5-метил-4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-6-[(2S)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	447,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,65 (д, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 7,96 (т, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,65 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,30 (тд, <i>J</i> =7,0, 14,1 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,20 (с, 3H), 3,65 - 3,55 (м, 1H), 3,44 - 3,35 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,13 - 1,92 (м, 3H), 1,73 (ш.с., 1H), 1,54 (д, <i>J</i> =7,1 Гц, 6H), 1,18 (д, <i>J</i> =6,3 Гц, 3H).

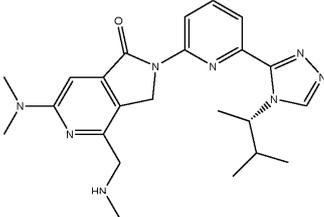
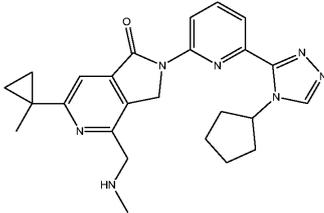
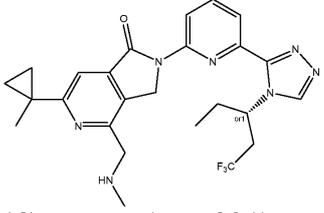
163 (AI)	 <p>4-(аминометил)-6-(диэтиламино)-2-[6-(4-этил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	421,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,88 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 8,16 (т, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 8,04 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,71 (кв., <i>J</i> =6,9 Гц, 4H), 2,83 (с, 3H), 1,64 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H), 1,27 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 6H). ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄ +D ₂ O) δ 8,85 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 8,19 - 8,12 (м, 1H), 8,07 - 8,00 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,83 - 4,75 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,71 (кв., <i>J</i> =7,0 Гц, 4H), 2,80 (с, 3H), 1,63 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H), 1,27 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 6H)
164 (AI)	 <p>4-(аминометил)-6-(2,2-диметилпирролидинил-1-ил)-2-[6-[5-метил-4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	483,5	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,88 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 8,16 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,62 (ш. д., <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 5,15 (с, 3H), 4,33 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,05 (с, 4H), 1,74 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 6H), 1,61 (с, 6H).
165 (AI)	 <p>4-(аминометил)-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-[5-метил-4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	435,4	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,91 (д, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 8,22 - 8,13 (м, 1H), 7,88 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,73 - 5,62 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 5,09 - 5,05 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 1,76 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 6H), 1,27 (д, <i>J</i> =6,5 Гц, 6H).

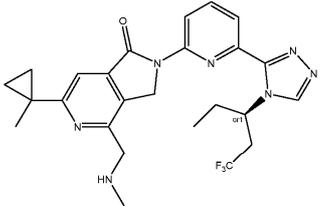
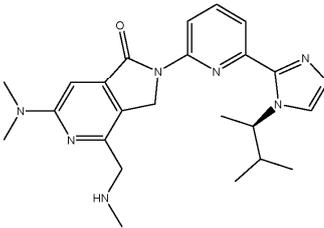
166 (C)	 <p>4-(аминометил)-6-[этил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-[4-(пентан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	463,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9,40 (с, 1H), 8,86 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 8,15 (дд, <i>J</i> =7,7, 8,4 Гц, 1H), 7,96 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,49 - 5,38 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 5,11 - 5,03 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,57 (кв., <i>J</i> =6,9 Гц, 2H), 2,15 - 2,00 (м, 4H), 1,29 (д, <i>J</i> =6,7 Гц, 9H), 0,95 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 6H).
167 (Al)	 <p>4-(аминометил)-2-[6-(4-этил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[этил(пропан-2-ил)амино]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	435,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,92 (д, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 8,19 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,90 (д, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 7,05 (ш.с., 1H), 5,81 - 5,68 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 5,03 (ш.с., 1H), 4,36 (с, 2H), 3,58 (ш.д., <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 2,97 (с, 3H), 1,79 (ш.д., <i>J</i> =7,0 Гц, 6H), 1,36 - 1,26 (м, 8H), 1,36 - 1,26 (м, 1H).
168 (Al)	 <p>4-(аминометил)-6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-диметилпирролидинил-1-ил]-2-[6-(4-этил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	447,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (дд, <i>J</i> =4,9, 8,3 Гц, 1H), 8,18 (дт, <i>J</i> =3,5, 8,0 Гц, 1H), 7,98 (дд, <i>J</i> =1,6, 7,6 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,12 (ш.с., 2H), 4,63 (ш.д., <i>J</i> =6,4 Гц, 2H), 4,52 - 4,15 (м, 4H), 2,72 (ш.д., <i>J</i> =5,9 Гц, 3H), 2,23 (ш.с., 2H), 1,66 (ш.д., <i>J</i> =5,3 Гц, 2H), 1,57 - 1,45 (м, 3H), 1,12 (ш.д., <i>J</i> =5,9 Гц, 6H).

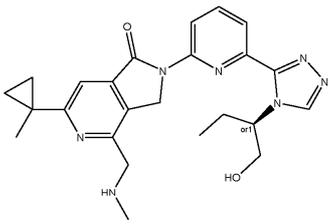
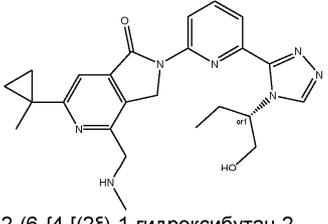
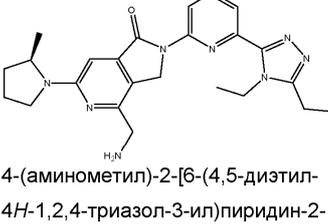
169 (AI)	 <p>4-(аминометил)-6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-диметилпирролидинил-1-ил]-2-[6-[5-метил-4-(пропан-2-ил)-4<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1<i>H</i>-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	461,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,79 (д, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 8,16 (дд, <i>J</i> =7,8, 8,5 Гц, 1H), 7,84 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,53 (квин., <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,83 - 4,77 (м, 2H), 4,56 - 4,21 (м, 4H), 2,86 (с, 3H), 2,35 (ш.с., 2H), 1,77 (ш. д., <i>J</i> =5,5 Гц, 2H), 1,72 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 6H), 1,23 (д, <i>J</i> =6,3 Гц, 6H).
170 (AI)	 <p>4-(аминометил)-6-(диэтиламино)-2-[6-(5-метил-4-пропил-4<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1<i>H</i>-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	435,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,86 (д, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 8,14 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 8,02 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,73 - 4,65 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,71 (кв., <i>J</i> =7,0 Гц, 4H), 2,77 (с, 3H), 2,00 (ш. д., <i>J</i> =7,8 Гц, 2H), 1,27 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 6H), 1,10 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H).
171 (AI)	 <p>4-(аминометил)-6-[этил(метил)амино]-2-[6-(4-этил-5-метил-4<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1<i>H</i>-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	407,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,88 - 8,82 (м, 1H), 8,19 - 8,10 (м, 1H), 8,07 - 8,00 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,83 - 4,76 (м, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,77 (кв., <i>J</i> =7,0 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 1,63 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 3H), 1,24 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H).

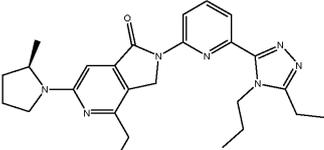
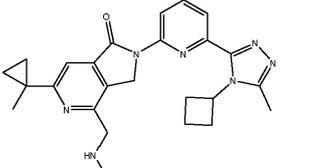
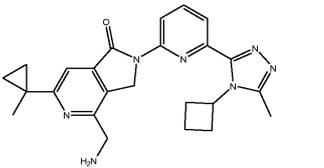
172 (AI)	 <p>4-(аминометил)-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	435,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,91 (д, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 8,17 (д, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 8,05 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 5,06 (тд, <i>J</i> =6,7, 13,1 Гц, 1H), 4,83 - 4,76 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,05 (ш. д., <i>J</i> =7,5 Гц, 2H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H), 1,13 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H).
173 (C)	 <p>2-(6-{4-[(2S)-бутан-2-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-6-[этил(метил)амино]-4-[(метиламино)метил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	435,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,29 (ш.с., 2H), 9,19 (с, 1H), 8,66 (д, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 8,15 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,33 (кв., <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,37 - 4,24 (м, 2H), 3,72 (кв., <i>J</i> =6,8 Гц, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,78 - 2,69 (м, 3H), 2,04 - 1,87 (м, 2H), 1,60 (д, <i>J</i> =6,6 Гц, 3H), 1,12 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H), 0,83 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H).
174 (H)	 <p>4-(аминометил)-6-(диметиламино)-2-[6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	401,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,54 (ш.с., 2H), 8,24 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 8,01 - 7,94 (м, 1H), 7,91 - 7,87 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,22 - 5,09 (м, 2H), 5,08 - 4,97 (м, 2H), 4,88 - 4,71 (м, 1H), 4,65 (т, <i>J</i> =8,9 Гц, 1H), 4,52 (дд, <i>J</i> =3,3, 8,7 Гц, 1H), 4,27 - 4,17 (м, 2H), 3,16 (с, 6H). абсолютная стереохимия известна

175 (AD)	 <p>2-[6-(5-этил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	475,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,43 - 9,24 (м, 2H), 8,70 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 8,16 (т, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,99 (д, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,59 - 4,46 (м, 2H), 4,38 - 4,33 (м, 1H), 4,29 (ш.т., <i>J</i> =5,1 Гц, 2H), 3,70 - 3,52 (м, 1H), 3,41 (ш. д., <i>J</i> =9,8 Гц, 1H), 3,01 (кв., <i>J</i> =7,5 Гц, 2H), 2,77 - 2,69 (м, 3H), 2,14 - 1,96 (м, 3H), 1,88 - 1,71 (м, 3H), 1,41 (т, <i>J</i> =7,5 Гц, 3H), 1,20 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 3H), 0,96 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H).
176 (AD)	 <p>4-[(метиламино)метил]-2-[6-[5-метил-4-(2-метилпропил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	475,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,53 - 9,28 (м, 2H), 8,68 (д, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 8,17 (т, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,96 (д, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,50 (ш. д., <i>J</i> =7,7 Гц, 2H), 4,35 (ш. д., <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 4,28 (ш.т., <i>J</i> =5,2 Гц, 2H), 3,64 (ш.т., <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 3,46 - 3,32 (м, 1H), 2,71 (т, <i>J</i> =5,3 Гц, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,15 - 1,93 (м, 4H), 1,74 (ш. д., <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 1,20 (д, <i>J</i> =6,2 Гц, 3H), 0,84 (д, <i>J</i> =6,6 Гц, 6H).
177 (B)	 <p>6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-[6-[4-(2-метилпропил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	421,1	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 9,05 - 9,08 (м, 1 H) 8,67 (с, 1 H) 8,53 (д, <i>J</i> =8,44 Гц, 1 H) 8,00 (т, <i>J</i> =7,98 Гц, 1 H) 7,91 (д, <i>J</i> =7,52 Гц, 1 H) 6,83 (с, 1 H) 5,01 (с, 2 H) 4,39 (ш.д., <i>J</i> =7,52 Гц, 2 H) 4,29 (ш.с., 2 H) 3,09 (с, 6 H) 2,69 (с, 3 H) 2,05 (с, 1 H) 0,79 (д, <i>J</i> =6,42 Гц, 6 H).

178 (B)	 <p>6-(диметиламино)-4-[[метиламино]метил]-2-(6-{4-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	435,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,31 (ш.с., 2H), 9,10 (с, 1H), 8,64 (дд, <i>J</i> =0,6, 8,4 Гц, 1H), 8,18 - 8,08 (м, 1H), 7,95 (дд, <i>J</i> =0,6, 7,6 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,25 - 5,04 (м, 3H), 4,27 (ш.т., <i>J</i> =5,4 Гц, 2H), 3,17 (с, 6H), 2,71 (т, <i>J</i> =5,4 Гц, 3H), 2,18 (qd, <i>J</i> =6,7, 15,4 Гц, 1H), 1,58 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H), 0,98 (д, <i>J</i> =6,7 Гц, 3H), 0,73 (д, <i>J</i> =6,7 Гц, 3H). абсолютная стереохимия известна
179 (AJ)	 <p>2-[6-(4-циклопентил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[[метиламино]метил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	444,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,37 (ш.д., <i>J</i> =4,3 Гц, 2H), 9,19 (с, 1H), 8,67 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 8,17 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 5,67 - 5,54 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,42 (ш.т., <i>J</i> =5,7 Гц, 2H), 2,71 (ш.т., <i>J</i> =5,2 Гц, 3H), 2,35 - 2,26 (м, 2H), 2,00 - 1,85 (м, 4H), 1,79 (ш.с., 2H), 1,60 (с, 3H), 1,46 (ш.д., <i>J</i> =2,2 Гц, 2H), 0,96 - 0,87 (м, 2H).
180 (S)	 <p>4-[[метиламино]метил]-6-(1-метилциклопропил)-2-(6-{4-[(3S)-1,1,1-трифторпентан-3-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	500,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,08 (с, 1H), 8,67 - 8,63 (м, 1H), 8,12 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,07 (ш.с., 1H), 5,24 (д, <i>J</i> =6,5 Гц, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,18 (с, 1H), 3,05 - 2,90 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,10 - 1,95 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,29 - 1,22 (м, 2H), 0,90 - 0,78 (м, 5H). абсолютная стереохимия неизвестна

181 (S)	 <p>4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-трифторпентан-3-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	500,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,08 (с, 1H), 8,65 (д, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 8,12 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,13 - 6,00 (м, 1H), 5,30-5,14 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,27 - 3,11 (м, 1H), 3,01 (ш. д., <i>J</i> =11,5 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,09 - 1,94 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,29 - 1,22 (м, 2H), 0,91 - 0,78 (м, 5H). абсолютная стереохимия неизвестна
182 (B)	 <p>6-(диметиламино)-4-[(метиламино)метил]-2-(6-{4-[(2R)-3-метилбутан-2-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	435,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,33 (ш.с., 2H), 9,07 (с, 1H), 8,64 (д, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 8,13 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,94 (д, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,25 - 5,05 (м, 3H), 4,35 - 4,17 (м, 2H), 3,17 (с, 6H), 2,71 (т, <i>J</i> =5,4 Гц, 3H), 2,17 (qd, <i>J</i> =6,6, 15,3 Гц, 1H), 1,58 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H), 0,98 (д, <i>J</i> =6,7 Гц, 3H), 0,73 (д, <i>J</i> =6,6 Гц, 3H). абсолютная стереохимия известна

183 (S)	 <p>2-(6-{4-[(2ξ)-1-гидроксибутан-2-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	448,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,82 (с, 1H), 8,63 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 8,11 (т, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,96 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 5,51 – 5,35 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,06 (ш.с., 1H), 3,90 (с, 2H), 3,78 (ш. д., <i>J</i> =12,3 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,08 – 1,92 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,28 – 1,22 (м, 2H), 0,92 – 0,84 (м, 5H). абсолютная стереохимия неизвестна*
184 (S)	 <p>2-(6-{4-[(2ξ)-1-гидроксибутан-2-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}пиридин-2-ил)-4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	448,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,83 – 8,80 (м, 1H), 8,63 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 8,11 (т, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,96 (д, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 5,49 – 5,42 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,07 (ш. д., <i>J</i> =6,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,84 – 3,70 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,05 – 1,92 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,28 – 1,22 (м, 2H), 0,92 – 0,84 (м, 5H). абсолютная стереохимия неизвестна*
185 (AD)	 <p>4-(аминометил)-2-[6-(4,5-диэтил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	447,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,69 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 8,40 (ш.с., 3H), 8,16 (т, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 7,99 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,59 (кв., <i>J</i> =7,0 Гц, 2H), 4,46 – 4,30 (м, 1H), 4,29 – 4,18 (м, 2H), 3,86 – 3,60 (м, 1H), 3,00 (кв., <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 2,57 (ш. дд, <i>J</i> =1,8, 3,8 Гц, 1H), 2,16 – 1,96 (м, 3H), 1,77 – 1,70 (м, 1H), 1,47 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H), 1,40 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H), 1,21 (д, <i>J</i> =6,3 Гц, 3H).

186 (AD)	 <p>4-(аминометил)-2-[6-(5-этил-4-пропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	461,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,69 (д, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 8,43 (ш.с., 3H), 8,15 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,54 – 4,48 (м, 2H), 4,40 – 4,33 (м, 1H), 4,24 – 4,16 (м, 2H), 3,66 (ш. д., <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 3,45 – 3,38 (м, 1H), 2,98 (кв., <i>J</i> =7,5 Гц, 2H), 2,13 – 1,96 (м, 3H), 1,88 – 1,79 (м, 2H), 1,77 – 1,72 (м, 1H), 1,40 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H), 1,21 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 3H), 0,98 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H).
187 (AD)	 <p>2-[6-(4-циклобутил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	444,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,78 – 8,70 (м, 1H), 7,99 – 7,91 (м, 1H), 7,91 – 7,82 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 5,57 (квин., <i>J</i> =9,0 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,63 – 2,54 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,50 – 2,42 (м, 2H), 1,98 – 1,80 (м, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,40 – 1,32 (м, 2H), 0,95 – 0,87 (м, 2H).
188 (AD)	 <p>4-(аминометил)-2-[6-(4-циклобутил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он</p>	430,0	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,72 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,93 (т, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,83 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 5,51 (т, <i>J</i> =8,9 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,62 – 2,39 (м, 4H), 1,95 – 1,79 (м, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,38 – 1,33 (м, 2H), 0,92 – 0,87 (м, 2H).

* Использование или 1 в структуре и ξ для стереохимии в названии означает идентификацию хиральных центров, которые были разделены на энантиомеры, но конкретный энантиомер не был идентифицирован; в структуре нарисован сплошной или пунктирный клин, но это может быть другой энантиомер.

Биологические анализы и данные биохимический ферментативный анализ НРК1.

Ингибирование фермента НРК1 измеряли с использованием анализа сдвига микрофлюидной подвижности (MSA). Реакции проводили в объемах 50 мкл в 96-луночных планшетах и содержали 0,5 нМ полноразмерного рекомбинантного НРК1 человека, 3 мкМ фосфоакцепторного пептида, 5FAM-AKRRRLSSLRA-COOH (CPC Scientific, Sunnyvale, CA), исследуемое соединение (11-дозные 3-кратные серийные разведения, 2% ДМСО, в конце) или только ДМСО, 0,002% Tween -20, 1 мМ DTT и 2,5 мМ MgCl₂ в 50 мМ MOPS (3-(N-морфолино)пропансульфоная кислота), pH 7,8, буфер и инициировали добавлением 75 мкМ АТФ после 20-минутной предварительной инкубации. Реакции проводили в течение 60 мин при 37°C, останавливали добавлением 50 мкл 0,015M EDTA, pH 8, и степень реакции (~15-20% конверсии без ингибитора) определяли после электрофоретического разделения флуоресцентно меченого пептидного субстрата и фосфорилированного продукта на ридере LabChip EZ Reader II (PerkinElmer, Inc., Waltham, MA).

Ингибирование НРК1 также измеряли с использованием способа флуоресценции, усиленной образованием хелатов (CHEF) (1), с использованием патентованного флуоресцентного пептидного субстрата, в котором остаток цистеина алкилируется производным на основе сульфонидаоксида с получением аминокислоты, называемой C-Sox (CSx). Анализ проводили аналогично описанному выше для способа MSA, но с использованием 3 мкМ Ac-[CSx]HSLPRFNR-амида пептидного субстрата (также известного как AQT0178, приобретенного в AssayQuant Technologies Inc., Hopkinton, MA) и 45 мкМ АТФ. Началь-

ные скорости реакции определяли по флуоресценции пептидов ($\lambda_{ex}=360$ нм, $\lambda_{em}=500$ нм) при 30°C в течение 15 мин с использованием планшет-ридера Tecan M1000 (Tecan Group Ltd., Männedorf, Zürich, Switzerland). Значения константы ингибирования (K_i) рассчитывали путем подбора начальных скоростей на основе % конверсии (способ MSA) или флуоресценции (способ CHEF) к уравнению Моррисона (2) для конкурентного ингибирования с сильным связыванием с использованием способа нелинейной регрессии и экспериментально измеряли АТФ K_m (29 мкМ на основании MSA и 19 мкМ на основании CHEF, соответственно). Кинетические и кристаллографические исследования показали, что ингибиторы являются АТФ-конкурентными. Протеин НРК1 был произведен внутри компании и предварительно активирован путем аутофосфорилирования фермента с помощью MgАТФ, как описано в разделе "Получение рекомбинантного аутофосфорилированного полнодлинного НРК1".

Анализ на основании клеток.

Phospho-SLP-76 (Ser376) однородный разделенный во времени флуоресцентный анализ (HTRF).

Клетки Jurkat высевали из расчета 90000 клеток/лунку в 90 мкл среды для роста RPMI1640, содержащей 10% FBS, и инкубировали при 37°C с 5% CO₂ в течение ночи. На следующий день соединения постепенно разбавляли, начиная с максимальной дозы 10 мМ, для получения 11-точечной кривой трехкратного разбавления в ДМСО. Соединения промежуточно разбавляли 1:100 в питательной среде перед разведением 1:10 на клетках до конечной концентрации от 10 мкМ до 0,1 нМ в 0,1% ДМСО. После 30-минутной предварительной обработки соединениями клетки стимулировали с использованием 200 мкг / мл комплекса F(ab)₂ анти-CD3 (клон UCTH1) в течение 15 мин при 37°C с 5% CO₂. Стимуляцию останавливали ледяным PBS и клетки собирали центрифугированием перед лизисом в буфере для лизиса Cisbio (Cisbio, Bedford, MA). Лизаты переносили на белые планшеты небольшого объема, содержащие антитела анти-фосфо-SLP-76-криптат плюс антитела анти-фосфо-SLP-76-d2 HTRF, и инкубировали в течение ночи при комнатной температуре, защищенной от света, согласно протоколу производителя (Cisbio, Bedford, MA). HTRF измеряли на Perkin Elmer Envision, и значения IC₅₀ рассчитывали путем подбора кривой концентрация-ответ с использованием четырехпараметрического нелинейного регрессионного анализа.

Данные биологической активности для выбранных соединений в анализах сдвига подвижности НРК1 и анализах гомогенной флуоресценции с временным разделением (HTRF) Phospho-SLP-76 (Ser376) представлены в табл. 2 в виде IC₅₀ (мкМ).

Таблица 2

Пример #	НРК1		SLP76 Анализ_IC ₅₀ (мкМ)	Количество прогнозов ("n")
	Ферментативный анализ_Ki (мкМ)	Количество прогнозов ("n")		
1	0,00015	6	0,112	11
2	0,00028	3	0,086	5
3	0,00077	1	-	-
4	0,00039	3	0,106	4
5	0,00039	1	0,186	2
6	0,00013	1	0,039	3
7	0,00146	1	0,73	2

8	0,00025	1	0,089	3
9	0,00027	2	0,088	3
10	0,00026	2	0,0976	2
11	0,00009	3	0,159	3
12	0,0002	2	0,155	3
13	<0,00008	5	0,085	4
14	0,00017	2	0,102	3
15	<0,00007	2	0,134	3
16	0,00056	2	0,358	2
17	<0,00005	7	0,07	5
18	<0,00005	3	0,101	3
19	0,0069	2	>10	1
20	0,0028	2	0,158	4
21	0,00062	2	0,245	3
22	0,0004	1	0,105	2
23	0,14	1	-	-
24	0,00072	2	0,488	1
25	0,001	1	-	-
26	0,0009	2	0,439	4
27	0,00019	1	-	-
28	0,00041	4	0,119	5
29	0,0032	2	0,396	3
30	0,0021	3	0,573	1
31	0,00066	1	-	-
32	0,00034	2	0,21	3
33	0,00028	2	0,134	2
34	0,00132	1	0,379	2
35	0,00012	1	0,183	3
36	0,0051	1	1,11	2
37	0,0015	1	0,487	2
38	0,00038	2	0,147	5
39	0,0018	2	0,672	1
40	0,00081	3	0,137	2
41	0,0046	1	0,315	1
42	0,00033	2	0,192	1
43	0,00192	3	0,561	1
44	0,0004	1	0,244	1
45	0,00017	1	0,173	5
46	0,00014	1	0,094	4
47	0,0071	1	1,52	2
48	0,00014	1	0,094	4
49	0,00146	1	0,73	2
50	0,00014	1	0,094	4
51	0,0071	1	1,52	2
52	0,0899	1	-	-
53	0,00061	3	0,489	1

Данные биологической активности в анализах сдвига подвижности НПК1 и анализах гомогенной флуоресценции с временным разделением (HTRF) Phospho-SLP-76 (Ser376) представлены в табл. 3 для примеров 55-68.

Таблица 3

Пример #	НРК1 Ферментативны анализ_Ki (мйкм)	Количество прогонов ("n")	SLP76 Анализ_IC ₅₀ (мкм)	Количество прогонов ("n")
55	<0,00006	2	0,034	3
56	0,00034	1	0,139	3
57	0,00021	2	0,074	4
58	0,00016	1	0,103	1
59	0,00019	1	0,059	2
60	0,00017	2	0,070	2
61	0,00018	2	0,088	4
62	0,00009	1	0,042	2
63	<0,00009	2	0,087	4
64	<0,00017	10	0,091	11
65	0,00035	1	0,114	2
66	0,00052	1	0,108	2
67	0,00129	1	ND	NA
68	<0,00007	3	0,05	2

В табл. 3-5 ND обозначает "не определяли", с NA (не применимо) в столбце для количества прогонов.

Данные биологической активности в анализах сдвига подвижности НРК1 и анализах гомогенной флуоресценции с временным разделением (HTRF) Phospho-SLP-76 (Ser376) представлены в табл. 4 для примеров в табл. 1А.

Таблица 4

Пример #	НРК1 Ферментативный анализ_Ki (мкм)	Количество прогонов ("n")	SLP76 Анализ_IC ₅₀ (мкм)	Количество прогонов ("n")
69	0,00053	1	0,248	3
70	0,00016	1	0,062	2
71	0,00018	2	0,040	4
72	0,00448	1	1,02	2
73	0,00022	1	0,061	3
74	0,00006	1	0,077	2
75	0,00052	1	0,118	2
76	0,00064	1	0,583	1
77	0,00068	1	ND	NA
78	0,00073	1	0,307	1
79	<0,00005	1	0,048	2
80	0,00016	1	0,184	2
81	0,00058	1	0,406	1
82	0,00012	1	0,095	2
83	0,0352	1	6,64	1
84	0,00014	1	0,138	2
85	0,00111	1	0,345	2
86	0,00304	1	0,652	2
87	0,00144	1	0,299	2
88	0,00252	1	2,682	2
89	<0,00008	3	0,054	3
90	0,00146	1	0,694	1
91	0,00033	1	0,257	2
92	0,00043	1	0,226	2
93	0,00042	1	0,713	1
94	0,00034	1	0,280	1
95	0,00051	1	0,168	1
96	0,00040	1	0,142	1
97	0,00034	1	0,186	2
98	0,00096	1	0,514	1
99	0,00083	1	ND	NA
100	<0,00005	1	0,034	3

101	0,00094	1	0,217	1
102	0,00029	1	0,074	2
103	0,00115	1	0,199	1
104	0,00013	2	0,051	1
105	0,00021	1	0,064	3
106	0,00026	2	0,083	2
107	0,00004	1	0,022	2
108	0,00370	1	0,583	1
109	0,00006	1	0,012	1
110	0,00032	1	0,086	2
111	0,00101	1	0,147	1
112	0,00149	1	0,431	1
113	0,00022	2	0,083	1
114	0,00012	2	0,037	2
115	<0,00009	3	0,021	2
116	0,00104	2	0,381	1
117	0,00046	1	0,089	2
118	0,00089	1	0,149	1
119	0,00052	1	0,104	2
120	<0,00009	2	0,056	1
121	0,00009	1	0,062	3
122	0,00041	1	0,070	1
123	0,00103	1	0,273	1
124	0,00150	1	0,375	1
125	0,00010	2	0,050	2
126	0,00080	1	0,114	2
127	0,00152	2	0,435	1
128	0,00063	1	0,874	1
129	0,00031	1	0,093	1
130	0,00078	1	0,201	1
131	0,00011	1	0,057	2
132	0,00020	1	0,067	1
133	0,00028	2	0,232	1
134	0,00047	1	0,053	2
135	0,00080	1	>10	1
136	0,00073	2	0,106	1
137	0,00028	1	0,076	2
138	0,00009	1	>10	1
139	0,00046	1	0,266	1
140	0,00207	1	0,464	1
141	0,00074	1	0,122	2
142	0,00052	1	0,239	1
143	0,00009	1	0,028	3
144	<0,00005	1	0,015	3
145	0,00047	1	0,061	2
146	0,00091	1	0,106	2

Данные биологической активности в анализах сдвига подвижности НПК1 и анализах однородной флуоресценции разделенной по времени (HTRF) Phospho-SLP-76 (Ser376) приведены в табл. 5 для примеров в табл. 1B.

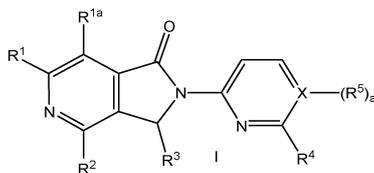
Таблица 5

Пример #	НРК1 Ферментативный анализ_Ki (мкм)	Количество прогонов ("n")	SLP76 Анализ_IC ₅₀ (мкм)	Количество прогонов ("n")
150	0,00006	1	0,033	1
151	0,0001	1	0,014	1
152	0,00012	1	0,046	1
153	0,00014	1	0,065	1
154	0,00015	1	0,151	1
155	0,00016	1	0,055	1
156	0,00019	1	0,104	1
157	0,00023	1	0,085	1
158	0,00038	1	0,083	1
159	0,00045	1	0,112	1
160	0,00048	1	0,272	1
161	0,00068	1	0,217	1
162	0,00076	1	0,136	1
163	0,00088	1	0,196	1
164	0,0001	1	0,065	2
165	0,00028	1	0,114	2
166	0,0005	1	0,104	1
167	0,0007	1	0,391	1
168	0,00076	1	0,3	1
169	0,00095	1	0,179	1
170	0,00036	1	0,264	1
171	0,00034	1	0,18	1
172	0,00055	1	0,085	2
173	0,00006	1	0,043	1
174	0,00037	1	0,207	1
175	0,00094	1	0,185	1
176	0,00022	2	0,64	1
177	0,00026	1	0,152	1
178	0,00017	2	ND	NA
179	0,00047	2	ND	NA
180	0,02509	1	ND	NA
181	0,00013	1	ND	NA
182	0,00037	1	ND	NA
183	0,00035	1	ND	NA
184	0,00115	1	ND	NA
185	0,00079	1	0,136	2
186	0,00191	2	ND	NA
187	0,026	1	ND	NA
188	0,041	1	ND	NA

Все публикации и заявки на патенты, цитируемые в описании, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Для специалистов в данной области техники будет очевидно, что в него могут быть внесены определенные изменения и модификации без отклонения от сущности или объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

R^1 выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкокси, $-N(R^6)(R^7)$, и (C_3-C_6) циклоалкила, при этом указанные (C_1-C_6) алкил, галоген (C_1-C_6) алкил и (C_3-C_6) циклоалкил являются необязательно замещенными от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидрокси, циано, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) алкокси;

R^6 и R^7 каждый независимо выбран из группы, которая состоит из водорода и (C_1-C_6) алкила, при этом указанный (C_1-C_6) алкил является необязательно замещенным от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкокси, циано и гидрокси, или R^6 и R^7 , вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4- до 8-членный)гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, каждый независимо выбранный из N или O, где указанный гетероциклоалкил необязательно замещен от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси, при этом указанные (C_1-C_6) алкил и галоген (C_1-C_6) алкил являются необязательно замещенными от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидрокси, циано, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) алкокси;

R^{1a} выбирают из группы, которая состоит из водорода и галогена;

R^2 представляет собой:

i) $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, в которой m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 или 3, и R^8 и R^9 каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C_1-C_6) алкила, при этом указанный (C_1-C_6) алкил является необязательно замещенным от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкокси, циано и гидрокси, или

ii) (C_1-C_6) алкил, при этом указанный (C_1-C_6) алкил является необязательно замещенным от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкокси, $-N(R^6)(R^7)$, циано и гидрокси, при этом R^6 и R^7 каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C_1-C_6) алкила;

R^3 выбирают из группы, которая состоит из водорода, галогена, гидрокси, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси;

X представляет собой углерод или азот;

R^4 представляет собой (от 4- до 6-членный)гетероциклоалкил, содержащий 2 гетероатома, каждый независимо выбранный из N или O, или (от 5- до 10-членный)гетероарил, содержащий 2 или 3 гетероатома, каждый независимо выбранный из N или S, при этом указанный (от 4- до 6-членный)гетероциклоалкил и (от 5- до 10-членный)гетероарил является необязательно замещенными от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, циано, оксо, гидрокси, $-N(R^{10})(R^{11})$, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкокси и $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ циклоалкила, при этом указанные (C_1-C_6) алкил и галоген (C_1-C_6) алкил являются необязательно замещенными от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, гидрокси, циано и (C_1-C_6) алкокси, и при этом n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 или 2; и где R^{10} и R^{11} каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C_1-C_6) алкила, при этом указанный (C_1-C_6) алкил является необязательно замещенным от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена и гидрокси;

R^5 является выбранным из группы, которая состоит из водорода, галогена, гидрокси, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси; и

a представляет собой целое число, выбранное из 0 или 1, при условии, что, когда X представляет собой азот, a представляет собой 0.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом R^1 представляет собой $-N(R^6)(R^7)$, и R^6 и R^7 каждый независимо является выбранным из группы, которая состоит из водорода и (C_1-C_6) алкила, при этом указанный (C_1-C_6) алкил является необязательно замещенным от 1 до 3 атомами галогена.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом R^1 представляет собой $-N(R^6)(R^7)$, и R^6 и R^7 , вместе взятые с азотом, к которому они присоединены, образуют (от 4- до 8-членный)гетероциклоалкил, который является необязательно замещенным от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси.

4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом R^1 представляет собой (от 4- до 8-членный)гетероциклоалкил, выбранный из группы, которая состоит из азетидинила, пиролидинила и азабицикло[2.2.1]гептила, при этом азетидинил, пиролидинил и азабицикло[2.2.1]гептил являются необязательно замещенными от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом R^1 представляет собой пиролидинил, необязательно замещенный от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкокси.

6. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, при этом R^2 представляет собой $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, m представляет собой 1, и один из R^8 и R^9 представляет собой водород, и другой представляет собой метил.

7. Соединение по любому одному из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом R^2 представляет собой $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, m представляет собой 1, и R^8 и R^9 оба представляют собой водород.

8. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, при этом R^4 представляет собой (от 5- до 6-членный)гетероарил, необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкокси и $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ циклоалкила, при этом n представляет собой целое число, выбранное из 0 или 1.

9. Соединение по п.8 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом (от 5- до 6-членный)гетероарил представляет собой 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил или пиразолил.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, при этом соединение выбирают из группы, состоящей из

4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;

4-[(метиламино)метил]-6-[(2R)-2-метилпиролидинил-1-ил]-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;

4-[(метиламино)метил]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпиролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она;

4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она; и

4-(аминометил)-2-[6-(4-этил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2S)-2-метилпиролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она.

11. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он.

12. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой 4-[(метиламино)метил]-6-[(2R)-2-метилпиролидинил-1-ил]-2-[6-(4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он.

13. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой 4-[(метиламино)метил]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпиролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он.

14. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой 4-[(метиламино)метил]-6-[метил(пропан-2-ил)амино]-2-[6-(5-метил-4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он.

15. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой 4-(аминометил)-2-[6-(4-этил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]-6-[(2S)-2-метилпиролидинил-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

17. Применение соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства.

18. Применение соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли в лечении ненормального роста клеток у млекопитающего.

19. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.18, где ненормальный рост клеток представляет собой рак.

20. Фармацевтическая комбинация соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоракового терапевтического агента или паллиативного агента.

