

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393095 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.25

(22) Дата подачи заявки
2022.05.06

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ РКС-ТЕТА

(31) 2106486.0

(32) 2021.05.06

(33) GB

(86) PCT/GB2022/051167

(87) WO 2022/234299 2022.11.10

(71) Заявитель:
ЭКСАЙЕНТИЯ ЭЙАЙ ЛИМИТЕД
(GB)

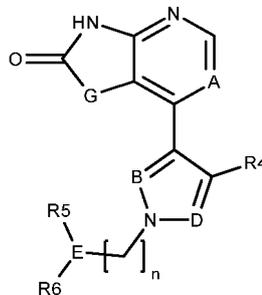
(72) Изобретатель:

Рэй Питер, Брэдли Энтони, Ричард
Саймон, Сантос Катарина, Бернард
Джереми, Мейерол Жером, Сучод
Вирджини (GB)

(74) Представитель:

Костюшенкова М.Ю., Строкова
О.В., Угрюмов В.М., Джермакян Р.В.,
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.
(RU)

(57) Раскрыты соединения, композиции и способы для лечения заболевания, синдромов, состояний и нарушений, которые зависят от модулирования РКС-тета. Такие соединения представлены формулой I, значения переменных в которой определены в настоящем документе.



A1

202393095

202393095

A1

МОДУЛЯТОРЫ РКС-ТЕТА

ОПИСАНИЕ

Область техники настоящего изобретения

Настоящее раскрытие относится к новым соединениям, способным модулировать фосфорилирующую активность РКС-тета. Указанная фосфорилирующая активность может ингибироваться соединениями, описанными в настоящем документе. Настоящее изобретение также относится к синтезу соединений и их применениям в качестве лекарственных средств для заболеваний или нарушений, при которых модулирование РКС-тета может оказывать благотворный эффект.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Протеинкиназы составляют большое семейство структурно родственных ферментов, ответственных за регуляцию целого ряда процессов передачи сигналов внутри клетки (см. документ Hardie, G and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA: 1995).

Хорошо известна связь между аномальным фосфорилированием белков и заболеванием. Соответственно, протеинкиназы являются важной группой мишеней для лекарственных средств (например, см. документы Cohen, Nature, vol. 1 (2002), pp 309-315, Gaestel et al. Curr. Med. Chem, 2007, pp 2214-223; Grimminger et al. Nat. Rev. Drug Disc. vol. 9(12), 2010, pp 956-970).

Протеинкиназа С (далее РКС) представляет собой семейство серин- и треонин-специфических протеинкиназ. Представители семейства РКС фосфорилируют широкий ряд белков-мишеней и, как известно, вовлечены в разнообразные клеточные пути передачи сигналов. Каждый представитель семейства РКС характеризуется специфическим профилем экспрессии и, как считается, играет отличительную роль.

Представители РКС могут быть подразделены на три группы. Группа I (Ca^{2+} и DAG (диацилглицерин) зависимые): РКС-альфа, РКС- β I, РКС- β II и РКС- γ . Группа II (Ca^{2+} независимые): РКС- δ (далее РКС-дельта), РКС-е, РКС- η (или РКС-эта) и РКС- θ (далее РКС-тета). Группа III (Ca^{2+} и DAG независимые): РКС- i , РКС- ζ и РКС- μ (Brezar et al. 2015 Frontiers Immunol).

Экспрессия РКС-изоформы РКС-тета повышена в Т-лимфоцитах и играет важную роль в индуцированной Т-клеточным рецептором (TCR) активации Т-клеток. РКС-тета передает сигналы посредством факторов транскрипции, включая NF- κ B, NFAT и AP-1,

приводя к высвобождению цитокинов, таких как IL-2 и IFN-гамма, с последующей пролиферацией, дифференцировкой и поддержанием жизнеспособности Т-клеток (Brezar et al 2015 Front Immunol). В отличие от обширных механизмов биоиммуносуппрессии, включая механизмы, проявляемые ингибиторами кальциневрина, ингибирование РКС-тета демонстрирует селективный эффект на иммунную систему (Brezar et al 2015 Front Immunol). У мышей с отсутствием активности РКС-тета антивирусные ответы остаются в неизменном виде (Zhang et al Adv Pharm. 2013; 66: 267–31). В регуляторных Т-клетках (Tregs) передача сигналов РКС-тета не является безусловно необходимой для активации и функционирования (Zhang et al. Adv Pharmacol. 2013; 66: 267–31). Мыши *Prkcd*^{-/-} характеризуются сниженной, но значительной долей циркулирующих Tregs, а выделенные из мышей *Prkcd*^{-/-} Tregs сохраняют супрессирующую активность (Gupta, et al., 2008). Фармакологическое ингибирование РКС-тета защищало Tregs от инактивации TNF α и усиливало защиту мышей от воспалительного колита (Zanin-Zhorov, et al., 2010). Более того, появились доказательства, что РКС-тета является негативным регулятором функции Tregs (Zhang et al Adv Pharm. 2013; 66: 267–31).

При заболеваниях человека в полногеномных поисках ассоциаций были обнаружены ассоциации специфических однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в локусе *Prkcd* с сахарным диабетом 1 типа (T1D), ревматоидным артритом (RA) и целиакией (GWAS; Brezar et al 2015 Front Immunol 6:530). Кроме того, фармакологическое ингибирование РКС-тета избавляло пациентов с ревматоидным артритом от аномальной активности Tregs (Zanin-Zhorov, et al., 2010).

Активность РКС-тета критически важна для Th2-опосредованных (аллергическое заболевание) и Th17-опосредованных (аутоиммунное заболевание) иммунных ответов и дифференцировки (Zhang et al Adv Pharm. 2013; 66: 267–31). Мыши *Prkcd*^{-/-} защищены в Th2-моделях аллергического воспаления легких и паразитарной инфекции. По аналогии, отсутствие активности РКС-тета является протективным в Th17-зависимых моделях на мышцах, таких как экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (EAE), индуцированный адьювантом артрит и колит.

РКС-тета также вовлечена в разнообразные типы злокачественных опухолей и опосредованные РКС-тета процессы передачи сигналов, регулируя возникновение и прогрессирование злокачественной опухоли. В таких типах злокачественных опухолей высокая экспрессия РКС-тета приводит к aberrантной пролиферации, миграции и инвазии клеток, выражающихся в злокачественном фенотипе (Nicolle, A et al., Biomolecules, 2021, 11, 221). Ингибирование РКС-тета также может благоприятно влиять на лечение злокачественных опухолей, в которые вовлечена РКС-тета.

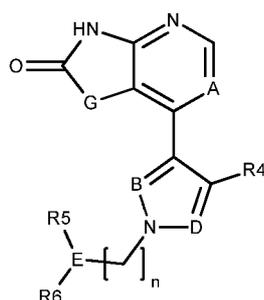
Известны низкомолекулярные ингибиторы РКС-тета; например, ингибиторы на основе пиразолопиримидинового остова описаны в документе WO 2011/139273, а в документе WO 2015/095679 описаны ингибиторы РКС-тета на основе диаминопиримидинового остова.

На настоящий момент не существует эффективного и одобренного медикаментозного лечения, основанного на ингибировании РКС-тета, главным образом по причине сложностей с обеспечением надежного и мощного ингибирования наряду с подходящей селективностью в отношении изоформы РКС-тета относительно других изоформ, в частности РКС-дельта семейства РКС (группа 2), и других киназ.

Настоящее изобретение было разработано с учетом приведенных выше наблюдений.

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предусмотрено соединение структурной формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или смесь стереоизомеров, таутомер или изотопная форма, или фармацевтически активный метаболит, или их комбинации, где:

A выбран из группы, состоящей из: N, C-R^a, где R^a выбран из водорода, галогена, C1-3 алкила и CN;

G выбран из группы, состоящей из: CR¹R²; O и NR¹;

R¹ и R² независимо выбраны из группы, состоящей из: водорода, галогена, C1-3 алкила; C3-7 циклоалкила (например, CH₂^cPr); C1-3 алкоксила (например, OMe); C2-6 циклоалкоксила (например, O^cPr); C2-6 алкилалкокси (например, CH₂OMe), гидроксила, C1-3 алкилгидроксила (например, CH₂OH), амина, C1-3 алкиламино (например, CH₂NH₂); C1-4 аминоалкила (например, NHMe или N(Me)₂), C2-7 алкиламиноалкила (например, CH₂NHMe или CH₂N(Me)₂); и C1-3 галогеналкила; или

R1 и R2 вместе формируют 3-5-членное необязательно замещенное спирокарбоциклическое или гетероциклическое кольцо; в частности 4-5-членное необязательно замещенное карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо; где согласно вариантам осуществления карбоциклическое или гетероциклическое спирокольцо является незамещенным; где согласно альтернативным вариантам осуществления карбоциклическое или гетероциклическое спирокольцо замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из: C1-2 алкила, галогена; C1-2 галогеналкила; гидрокси; и C1-2 алкокси;

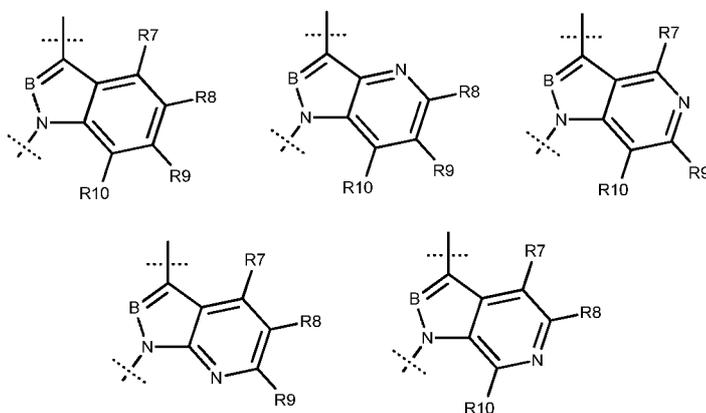
B выбран из группы, состоящей из: N; C-H и C-галогена (например, C-F, C-Cl, C-Br);

D выбран из группы, состоящей из: N и C-R3;

R3 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила (например, Me, Et); C1-3 галогеналкила (например, CF₂H, CF₃; CH₂CF₃); C1-3 алкоксила (например, OMe); C2-5 алкилалкоксила (например, CH₂OMe); и галогена (например, F, Cl, Br); и

R4 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила (например, CF₂H, CF₃; CH₂CF₃); OMe и галогена; или

в случаях, когда D представляет собой C-R3, R3 и R4 объединены вместе с формированием необязательно замещенного арильного или гетероарильного кольца, характеризующегося структурой, выбранной из группы, состоящей из:



где

R7 выбран из группы, состоящей из: водорода и галогена;

R8 выбран из группы, состоящей из: водорода и галогена;

R9 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 галогеналкила (например, CF₂H, CF₃; CH₂CF₃) и галогена;

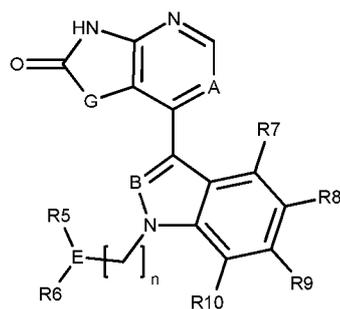
R10 выбран из группы, состоящей из: водорода; галогена; C1-3 галогеналкила (например, CF₂H, CF₃; CH₂CF₃); и C1-3 галогеналкокси (например, OCFH₂, OCF₂H, OCF₃); и где:

n выбран из группы, состоящей из: 0 и 1;

E выбран из группы, состоящей из: C-H; и C-R^a, где R^a выбран из галогена; C1-3 алкила; C1-3 алкилгидроксила (например, CH₂OH); C1-3 галогеналкила (например, CH₂F); C2-6 алкилалкоксила (например, CH₂OMe) и C2-4 алкилнитрила (например, CH₂CN);

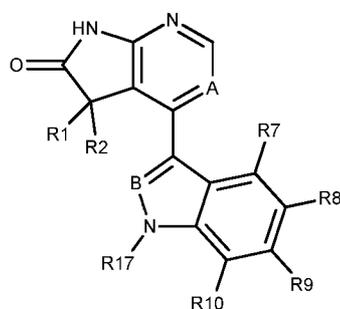
R5 и R6 объединены вместе с формированием необязательно замещенного, необязательно связанного мостиковой связью 4-8-членного, подходяще 5-7-членного, насыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца.

Согласно вариантам осуществления соединение в соответствии с настоящим раскрытием характеризуется структурной формулой II:



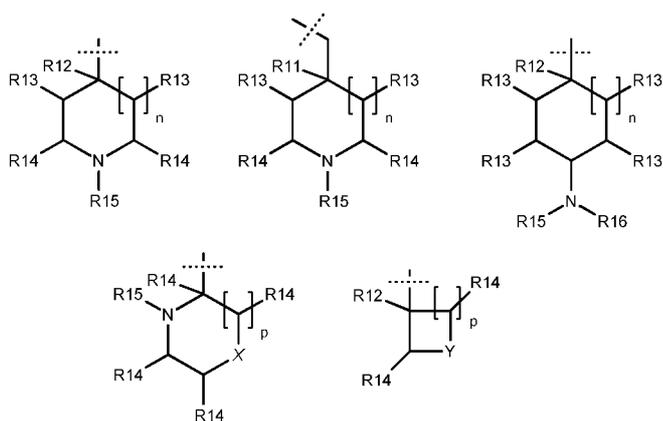
II

Согласно вариантам осуществления соединение в соответствии с настоящим раскрытием характеризуется структурной формулой IIa:



IIa

где R17 выбран из группы, состоящей из:



где

R11 выбран из группы, состоящей из: водорода; галогена и C1-2 алкила;

R12 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила;

C1-3 алкилгидроксила; и C1-2 алкилнитрила;

R13 выбран из группы, состоящей из: водорода; галогена и C1-2 алкила;

R14 выбран из группы, состоящей из: водорода и C1-2 алкила;

R15 выбран из группы, состоящей из: водорода и C1-2 алкила;

R16 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила;

C1-3 алкил гидрокси; и C1-3 алкилалкокси;

n выбран из группы, состоящей из: 0 и 1;

p выбран из группы, состоящей из: 1 и 2;

X выбран из группы, состоящей из: CH₂ и O;

Y выбран из группы, состоящей из: CH₂; O; NH и NMe.

Согласно вариантам осуществления:

R1 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me, Et, OMe, OEt, OH, NH₂, NHMe и NHEt;

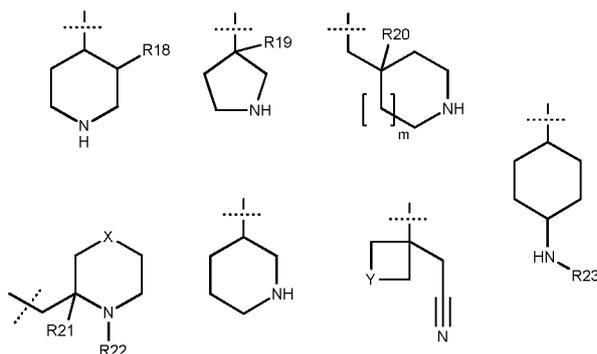
R2 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me и Et; или

R1 и R2 вместе формируют 3-5-членное необязательно замещенное спирокарбоциклическое или гетероциклическое кольцо; в частности 4-5-членное необязательно замещенное карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо; где согласно вариантам осуществления карбоциклическое или гетероциклическое спирокольцо является незамещенным; где согласно альтернативным вариантам осуществления карбоциклическое или гетероциклическое спирокольцо замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из: C1-2 алкила, галогена; C1-2 галогеналкила; гидроксила; и C1-2 алкоксила;

A выбран из группы, состоящей из: C-H; C-F; C-Cl и C-Br;

B выбран из группы, состоящей из: N; C-H, C-F; C-Cl и C-Br;

R17 выбран из группы, состоящей из:



где:

R18 выбран из группы, состоящей из: водорода; и галогена;

R19 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила;

C1-3 алкилгидрокси;

m выбран из группы, состоящей из: 0 и 1;

R20 выбран из группы, состоящей из: водорода; галогена;

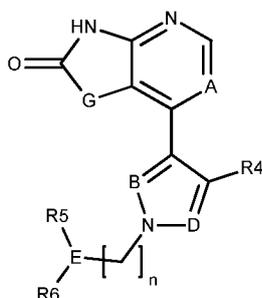
X выбран из группы, состоящей из: CH₂ и O;

каждый R21 и R22 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода и C1-3 алкила;

Y выбран из группы, состоящей из: CH₂; O и NH;

R23 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила.

Согласно вариантам осуществления соединение в соответствии с настоящим раскрытием характеризуется структурной формулой **III**:



III

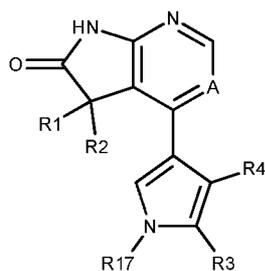
где

D выбран из группы, состоящей из: N; C-H и C-R3;

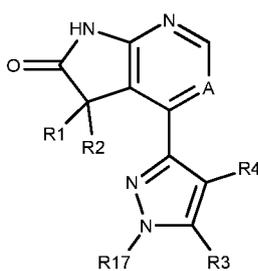
R3 выбран из группы, состоящей из: C1-3 алкила; C2-5 алкилалкокси; C1-3 галогеналкила и галогена;

R4 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C2-5 алкилалкоксила; C1-3 галогеналкила и галогена.

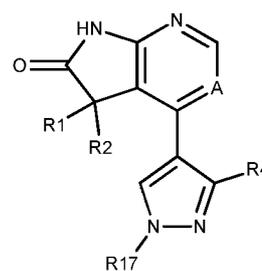
Согласно вариантам осуществления соединение в соответствии с настоящим раскрытием характеризуется структурной формулой **IIIa**, **IIIb** и **IIIc**:



IIIa



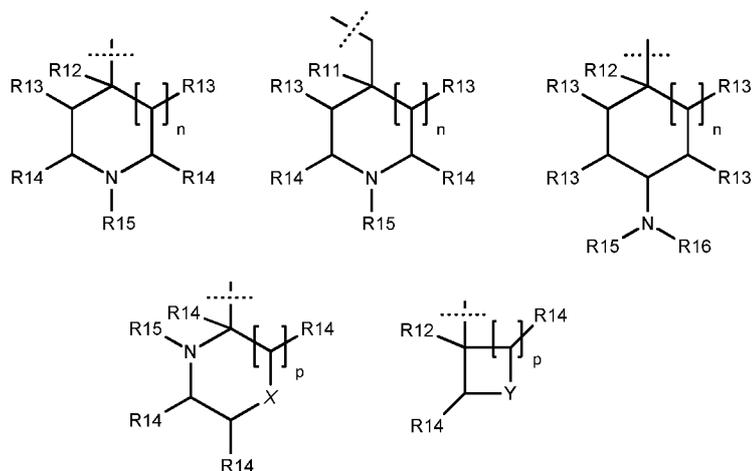
IIIb



IIIc

где

R17 выбран из группы, состоящей из:



где

R11 выбран из группы, состоящей из: водорода; галогена и C1-2 алкила;

R12 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила; C1-3 алкилгидроксила; и C1-2 алкилнитрила;

R13 выбран из группы, состоящей из: водорода; галогена и C1-2 алкила;

R14 выбран из группы, состоящей из: водорода и C1-2 алкила;

R15 выбран из группы, состоящей из: водорода и C1-2 алкила;

R16 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила; C1-3 алкилгидроксила; и C1-3 алкилалкоксила;

n выбран из группы, состоящей из: 0 и 1;

p выбран из группы, состоящей из: 1 и 2;

X выбран из группы, состоящей из: CH₂ и O;

Y выбран из группы, состоящей из: CH₂, O, NH и NMe.

Согласно вариантам осуществления,

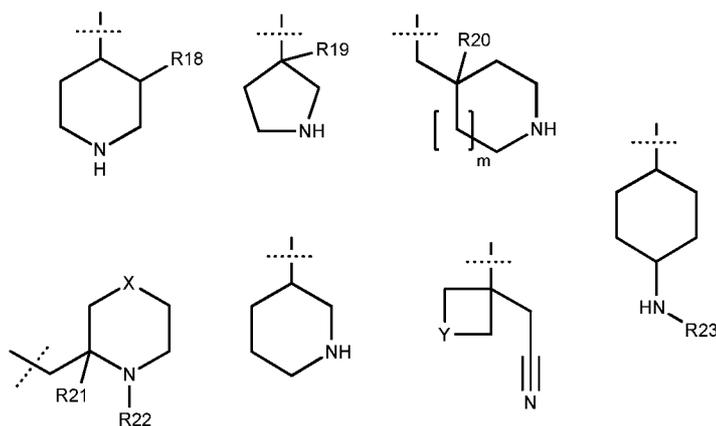
R1 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me, Et, OMe, OH, NH₂ и NHMe;

R2 выбран из группы, состоящей из: водорода; Me; и Et; или

R1 и R2 вместе формируют 3-5-членное обязательно замещенное спирокарбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

A выбран из группы, состоящей из: C-H, C-F, C-Cl и C-Br;

R17 выбран из группы, состоящей из:



где:

R18 выбран из группы, состоящей из: водорода и галогена;

R19 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила; C1-3 алкила и гидроксила;

m выбран из группы, состоящей из: 0 и 1;

R20 выбран из группы, состоящей из: водорода и галогена;

X выбран из группы, состоящей из: CH₂; и O;

каждый R21 и R22 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода и C1-3 алкила;

Y выбран из группы, состоящей из: CH₂; O и NH;

R23 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; и C1-3 галогеналкила.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение в соответствии с настоящим раскрытием или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или смесь стереоизомеров, таутомер или изотопную форму, или фармацевтически активный метаболит, или их комбинации, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с настоящим раскрытием или к фармацевтической композиции в соответствии с настоящим раскрытием для применения при лечении нарушения или заболевания, выбранного из аутоиммунных нарушений и/или воспалительных заболеваний и/или онкологического заболевания и/или злокачественных опухолей и/или инфекции и репликации ВИЧ. Подходящее нарушение или заболевание выбрано из группы, состоящей из: ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, атопического дерматита.

Согласно вариантам осуществления соединение или фармацевтическая композиция для применения в соответствии с настоящим раскрытием представляет собой ингибитор РКС-тета.

Согласно вариантам осуществления применение характерно для способа, включающего в себя введение соединения перорально, местно, путем ингаляции, путем интраназального введения, или системно путем внутривенной, интраперитонеальной, подкожной или внутримышечной инъекции. Согласно вариантам осуществления применение характерно для способа, включающего в себя введение соединения в соответствии с настоящим раскрытием в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Согласно вариантам осуществления введение включает в себя введение соединения в соответствии с настоящим раскрытием одновременно, последовательно или по отдельности с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

Согласно вариантам осуществления применение включает в себя введение субъекту эффективного количества соединения в соответствии с настоящим раскрытием, где эффективное количество в крови субъекта составляет приблизительно от 5 нМ приблизительно до 10 мкМ.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предусмотрен способ лечения или предупреждения нарушений, опосредованных РКС-тета, или состояния, поддающегося лечению или предупреждению путем ингибирования киназы, например, РКС-тета. Согласно вариантам осуществления заболевание может представлять собой заболевание, ассоциированное с аутоиммунитетом, воспалительным заболеванием, злокачественной опухолью и/или онкологическим заболеванием, и/или онкологическое заболевание и/или злокачественные опухоли и/или инфекцию и репликацию ВИЧ (в частности аутоиммунные нарушения и воспалительные заболевания) у нуждающегося в этом субъекта. Подходящее нарушение или заболевание выбрано из группы, состоящей из: ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, атопического дерматита.

Согласно вариантам осуществления способ включает в себя введение соединения в соответствии с настоящим раскрытием или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим раскрытием. Подходящее соединение представляет собой ингибитор РКС-тета, или фармацевтическая композиция содержит ингибитор РКС-тета.

Согласно вариантам осуществления способ включает в себя введение соединения или фармацевтической композиции перорально, местно, путем ингаляции, путем интраназального введения, или системно путем внутривенной, интраперитонеальной, подкожной или внутримышечной инъекции. Согласно вариантам осуществления способ

включает в себя введение соединения в соответствии с настоящим раскрытием или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим раскрытием в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Согласно вариантам осуществления введение включает в себя введение соединения в соответствии с настоящим раскрытием или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим раскрытием одновременно, последовательно или по отдельности с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

Согласно вариантам осуществления способ включает в себя введение субъекту эффективного количества соединения в соответствии с настоящим раскрытием, где эффективное количество в крови субъекта составляет приблизительно от 5 нМ приблизительно до 10 мкМ.

В рамках настоящей заявки однозначно подразумевается, что различные аспекты, варианты осуществления, примеры и альтернативы, изложенные в предыдущих абзацах, формуле изобретения и/или в последующем описании и чертежах, и, в частности, их индивидуальные отличительные признаки, могут истолковываться по отдельности или в любой комбинации. То есть все варианты реализации и/или отличительные признаки любого варианта осуществления могут комбинироваться любым образом и/или в любой комбинации, если только такие отличительные признаки не являются несовместимыми. Более конкретно, недвусмысленно предполагается, что любой вариант осуществления любого аспекта может формировать вариант осуществления любого другого аспекта, и все такие комбинации включены в объем настоящего изобретения. Заявитель оставляет за собой право изменить любой первоначально поданный пункт формулы изобретения или подать любой новый пункт формулы изобретения, соответственно, включая право вносить изменения в любой первоначально поданный пункт формулы изобретения с тем, чтобы он зависел от любого другого пункта формулы изобретения и/или включал в себя любой отличительный признак любого другого пункта формулы изобретения, изначально не включенного в формулу изобретения таким образом.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

В настоящем документе описаны соединения и композиции (например, органические молекулы, средства исследования, фармацевтические составы и терапевтические средства); применения соединений и композиций согласно настоящему изобретению (*in vitro* и *in vivo*); а также соответствующие методы, будь то диагностические, терапевтические или исследовательские. Также описаны химический синтез и биологическое тестирование соединений согласно настоящему изобретению.

Соединения, композиции, способы применения и способы согласно настоящему выигранно полезны при исследованиях и/или лечении заболеваний или нарушений у животных, таких как люди. Заболевания или расстройства, при которых может быть полезна модуляция РКС-тета, включают в себя, например, аутоиммунное нарушение, воспалительное заболевание, злокачественную опухоль и/или онкологическое заболевание и/или инфекцию и репликацию ВИЧ, такое как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, псориаз, астма, атопический дерматит и Болезнь Крона.

При желании, соединения могут быть дополнительно или альтернативно применимы в качестве ведущих молекул для отбора, скрининга и разработки дополнительных производных, которые могут обладать одним или несколькими улучшенными полезными лекарственными свойствами. Такой дополнительный отбор и скрининг могут проводиться с использованием имеющего правовую охрану вычислительного эволюционного алгоритма, например, описанного заявителем в ранее опубликованной заявке на патент WO 2011/061548, которая включена во всей ее полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Настоящее раскрытие также охватывает соли, сольваты и функциональные производные соединений, описанных в настоящем документе. Указанные соединения могут быть применимы при лечении заболеваний или нарушений, при которых может быть полезна модуляция РКС-тета, таких как определенные в настоящем документе аутоиммунные нарушения, воспалительные заболевания, злокачественные опухоли и/или онкологические заболевания, и/или инфекция и репликация ВИЧ.

Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, что и обычно понимаемое средним специалистом в данной области техники (например, в органической, физической или теоретической химии; биохимии и молекулярной биологии).

Если не указано иное, то в практике применения настоящего изобретения используются традиционные химические методики и способы в химии, биохимии, молекулярной биологии, технологии приготовления лекарственных средств, а также схемы доставки и лечения пациентов, которые находятся в рамках возможностей среднего специалиста в данной области техники. Такие методики также описаны в литературе, процитированной в настоящем документе. Все документы, процитированные в настоящем раскрытии, включены в настоящий документ во всей их полноте посредством ссылки.

Перед представленным ниже подробным раскрытием настоящего изобретения приведен ряд определений, которые помогут в понимании настоящего раскрытия.

В соответствии с настоящим раскрытием термины «молекула» или «молекулы» используются взаимозаменяемо с терминами «соединение» или «соединения», и в некоторых случаях с термином «химическая структура». Термин «лекарственное средство» обычно используется в контексте фармацевтического средства, фармацевтической композиции, лекарственного средства, и т. п., которые обладают известной или прогнозируемой физиологической активностью или активностью *in vitro*, имеющей медицинское значение; но такие характеристики и качества не исключены у молекулы или соединения согласно настоящему изобретению. Поэтому, термин «лекарственное средство» используется взаимозаменяемо с альтернативными терминами и выражениями «терапевтическое (средство)», «фармацевтическое (средство)» и «действующее (вещество)». Терапевтические средства согласно настоящему изобретению также включают в себя композиции и фармацевтические составы, содержащие соединения согласно настоящему изобретению.

Пролекарства и сольваты соединений согласно настоящему изобретению также охватываются объемом настоящего изобретения. Термин «пролекарство» означает соединение (например, предшественник лекарственного средства), которое преобразуется *in vivo* с получением соединения согласно настоящему изобретению или фармацевтически приемлемой соли, сольвата или сложного эфира указанного соединения. Преобразование может происходить по различным механизмам (например, посредством метаболических или химических процессов), например, путем гидролиза гидролизуемой связи, например в крови (см. Higuchi & Stella (1987), "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; (1987), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press). Поэтому композиции и лекарственные средства согласно настоящему изобретению могут содержать пролекарства соединений согласно настоящему изобретению. В некоторых аспектах и вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению сами по себе являются пролекарствами, которые могут метаболизироваться *in vivo* с получением терапевтически эффективного соединения.

Изобретение также включает в себя различные дейтерированные формы соединений любой из формул, раскрытых в настоящем документе, включая формулы (I), (II) или (III) (включая соответствующие подродовые формулы, определенные в настоящем документе), соответственно, или их фармацевтически приемлемую соль и/или соответствующую таутомерную форму (включая подродовые формулы, определенные выше) согласно настоящему изобретению. Каждый доступный атом водорода, присоединенный к атому углерода, может быть независимо заменен атомом дейтерия.

Средний специалист в данной области техники будет знать, как синтезировать дейтерированные формы соединений любой из формул, раскрытых в настоящем документе, включая формулы (I), (II) или (III) (включая соответствующие подродовые формулы, определенные в настоящем документе), соответственно, или их фармацевтически приемлемую соль и/или соответствующую таутомерную форму (включая подродовые формулы, определенные выше) согласно настоящему изобретению. Например, такие дейтерированные вещества, как алкильные группы, могут быть получены традиционными методиками (см. например: метил-d₃-амин, доступный у Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, кат. № 489,689-2).

Заявленное изобретение также включает в себя меченные изотопами соединения, которые идентичны соединениям, перечисленным в любой из формул, раскрытых в настоящем документе, включая формулы (I), (II) или (III) (включая соответствующие подродовые формулы, определенные в настоящем документе), соответственно, или их фармацевтически приемлемую соль и/или соответствующую таутомерную форму (включая подродовые формулы, определенные выше) по настоящему изобретению, но с учетом того факта, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, наиболее часто обнаруживаемых в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в состав соединений согласно настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, йода и хлора, такие как ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I или ¹²⁵I. Соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, подпадают под объем настоящего изобретения. Меченные изотопами соединения согласно настоящему изобретению, например соединения, в состав которых включены радиоактивные изотопы, такие как ³H или ¹⁴C, применимы для анализа распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Изотопы трития, т. е. ³H, и углерода-14, т. е. ¹⁴C, особенно предпочтительны из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Изотопы ¹¹C и ¹⁸F особенно применимы при проведении ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии).

В контексте настоящего раскрытия термины «индивидуум», «субъект» или «пациент» используются взаимозаменяемо для обозначения животного, которое может страдать от медицинского (патологического) состояния и может отвечать на молекулу, фармацевтический препарат, медицинское лечение или схему терапевтического лечения согласно настоящему изобретению. Животное подходяще представляет собой

млекопитающее, такое как человек, корова, овца, свинья, собака, кошка, летучая мышь, мышь или крыса. В частности, субъектом может являться человек.

Термин «алкил» относится к одновалентному, необязательно замещенному, насыщенному алифатическому углеводородному радикалу. Может присутствовать любое количество атомов углерода, но обычно количество атомов углерода в алкильной группе может составлять от 1 приблизительно до 20, от 1 приблизительно до 12, от 1 приблизительно до 6 или от 1 приблизительно до 4. Как используется в настоящем документе, количество атомов углерода указано, например, C1-12 алкил (или C₁₋₁₂ алкил) относится к любой алкильной группе, содержащей от 1 до 12 атомов углерода в цепи. Алкильная группа может быть неразветвленной (т. е. линейной), разветвленной или циклической. «Низший алкил» относится к алкилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода в цепи, и может содержать от 1 до 4 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Таким образом, типовые примеры низших алкильных радикалов включают в себя метил, этил, *n*-пропил, *n*-бутил, *n*-пентил, *n*-гексил, изопропил, изобутил, изопентил, амил (C₅H₁₁), *втор*-бутил, *трет*-бутил, *втор*-амил, *трет*-пентил, 2-этилбутил, 2,3-диметилбутил, и т. п. «Высший алкил» относится к алкилам с 7 или более атомами углерода, включая *n*-гептил, *n*-октил, *n*-нонил, *n*-децил, *n*-додецил, *n*-тетрадецил, *n*-гексадецил, *n*-октадецил, *n*-эйкозил, и т. п., а также к их разветвленным вариантам. Линейная углеродная цепь, состоящая, скажем, из 4–6 атомов углерода, будет относиться к длине цепи, не включающей углероды, находящиеся на ответвлениях, тогда как в разветвленной цепи это будет относиться к общему количеству. Необязательные заместители алкила и других групп описаны ниже.

Термин «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода (присоединенных к атому углерода или гетероатому) заменены вариантом, выбранным из указанной группы заместителей, при условии, что нормальная валентность указанного атома в существующих обстоятельствах не превышена. Группа может быть необязательно замещена конкретными заместителями в положениях, которые существенно не мешают получению соединений, попадающих в объем данного изобретения, и с пониманием того, что замена(ы) не оказывает(ют) существенного вредного воздействия на биологическую активность или структурную стабильность соединения. Комбинации заместителей допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений. Под «стабильным соединением» или «стабильной структурой» подразумевается соединение, которое является достаточно прочным, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси и/или состава с получением эффективного терапевтического средства. Под «необязательно замещенным»

подразумевается, что соответствующая группа либо является незамещенной, либо по меньшей мере один атом водорода заменен одной из указанных замещающих групп, радикалов или фрагментов.

Любой радикал/группа/фрагмент, описанные в настоящем документе, которые могут быть замещены (или необязательно замещены), могут быть замещены одним или несколькими (например, одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью) заместителями, которые независимо выбраны из указанной группы заместителей. Таким образом, если не указано иное, то заместители могут быть выбраны из группы: галоген (или «галогено», например, F, Cl и Br), гидроксил (-OH), amino или аминил (-NH₂), тиол (-SH), циано (-CN), (низший) алкил, (низший) алкокси, (низший) алкенил, (низший) алкинил, арил, гетероарил, (низший) алкилтио, оксо, галогеналкил, гидроксилалкил, нитро (-NO₂), фосфато, азидо (-N₃), алкоксикарбонил, карбокси, алкилкарбокси, алкиламино, диалкиламино, аминоксил, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, тиоалкил, алкилсульфонил, арилсульфинил, алкиламиносульфонил, ариламиносульфонил, алкилсульфониламино, арилсульфониламино, карбамоил, алкилкарбамоил, диалкилкарбамоил, арилкарбамоил, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, циклоалкил, гетероциклоалкил. В качестве альтернативы, если заместители присутствуют на арильной или другой циклической кольцевой системе, то два смежных атома могут быть замещены метилendiокси- или этилендиокси- группой. Более подходяще, заместители выбраны из: галогена, гидрокси, amino, тиола, циано, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкенила, (C₁-C₆)алкинила, арила, арил(C₁-C₆)алкила, арил(C₁-C₆)алкокси, гетероарила, (C₁-C₆)алкилтио, оксо, галоген(C₁-C₆)алкила, гидрокси(C₁-C₆)алкила, нитро, фосфато, азидо, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, карбокси, (C₁-C₆)алкилкарбокси, (C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, amino(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)алкила, ди(C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)алкила, тио(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкилсульфонила, арилсульфинила, (C₁-C₆)алкиламиносульфонила, ариламиносульфонила, (C₁-C₆)алкилсульфониламино, арилсульфониламино, карбамоила, (C₁-C₆)алкилкарбамоила, ди(C₁-C₆)алкилкарбамоила, арилкарбамоила, (C₁-C₆)алкилкарбониламино, арилкарбониламино, (C₁-C₆)циклоалкила и гетероциклоалкила. Еще более подходяще, заместители выбраны из одного или нескольких из: фтора, хлора, брома, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₅-C₆)арила, 5- или 6-членного гетероарила, (C₄-C₆)циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, циано, (C₁-C₆)алкилтио, amino, -NH(алкил), -NH((C₁-C₆)циклоалкил), -N((C₁-C₆)алкил)₂, -OC(O)-(C₁-C₆)алкила, -OC(O)-(C₅-C₆)арила, -OC(O)-(C₁-C₆)циклоалкила, карбокси и -C(O)O-(C₁-C₆)алкила. Наиболее подходяще, заместители выбраны из одного или нескольких из:

фтора, хлора, брома, гидроксид, амино, (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)алкокси, где алкил и алкокси необязательно замещены одним или несколькими хлорами. Особенно предпочтительными заместителями являются хлор, метил, этил, метокси и этокси.

Термин «галогено» или «галоген» относится к одновалентному радикалу галогена, выбранному из хлора, брома, йода и фтора. «Галогенированное» соединение представляет собой соединение, замещенное одним или несколькими галогеновыми заместителями. Предпочтительными галогеновыми группами являются F, Cl и Br, и наиболее предпочтительной является F.

Термин «независимо», используемый в настоящем документе применительно к замещению родительского фрагмента одним или несколькими заместителями, означает, что родительский фрагмент может быть замещен любым из перечисленных заместителей, по отдельности или в комбинации, и может быть использовано любое количество химически возможных заместителей. В любом из вариантов осуществления, если группа является замещенной, то она может содержать до 5, до 4, до 3 заместителей или 1 и 2 заместителя. В качестве неограничивающего примера применимые заместители включают в себя: фенил или пиридин, независимо замещенные одним или несколькими низшими алкильными, низшими алкокси- или галогеновыми заместителями, такие как: хлорфенил, дихлорфенил, трихлорфенил, толил, ксилл, 2-хлор-3-метилфенил, 2,3-дихлор-4-метилфенил, и т. д.

Используемый в настоящем документе термин «алкилен» или «алкиленил» означает бифункциональную группу, полученную путем удаления атома водорода из алкильной группы, определенной выше. Неограничивающие примеры алкилена включают в себя метилен, этилен и пропилен. «Низший алкилен» означает алкилен, содержащий в цепи от 1 до 6 атомов углерода, который может быть неразветвленным или разветвленным. Алкиленовые группы необязательно замещены.

Термин «алкенил» относится к одновалентному, необязательно замещенному, ненасыщенному алифатическому углеводородному радикалу. Следовательно, алкенил содержит по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь (C=C). Может быть указано количество атомов углерода в алкенильной группе, например, от 2 приблизительно до 20. Например, C₂₋₁₂ алкенил (или C₂₋₁₂ алкенил) относится к алкенильной группе, содержащей в структуре от 2 до 12 атомов углерода. Алкенильные группы могут быть неразветвленными (т. е. линейными), разветвленными или циклическими. «Низший алкенил» относится к алкенилу, состоящему от 1 до 6 атомов углерода, и может содержать от 1 до 4 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Типовые примеры низших алкенильных радикалов включают в себя этенил, 1-пропенил,

1-бутенил, 1-пентенил, 1-гексенил, изопропенил, изобутенил и т. п. Высший алкенил относится к алкенилам с семью и более атомами углерода, таким как 1-гептенил, 1-октенил, 1-ноненил, 1-деценил, 1-додэценил, 1-тетрадеценил, 1-гексадеценил, 1-октадеценил, 1-эйкозенил, и т. п., а также к их разветвленным вариантам. Необязательные заместители описаны в другом месте.

«Алкенилен» означает бифункциональную группу, полученную путем удаления водорода из алкенильной группы, которая определена выше. Неограничивающие примеры алкенилена включают в себя $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ и $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$

«Алкинил» и «низший алкинил» определяются аналогично термину «алкенил», за исключением того, что он содержит по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь.

Термин «алкокси» относится к одновалентному радикалу формулы $\text{RO}-$, где R представляет собой любой алкил, алкенил или алкинил, определенный в настоящем документе. Алкоксигруппы могут быть необязательно замещены любым из необязательных заместителей, описанных в настоящем документе. «Низший алкокси» характеризуется формулой $\text{RO}-$, где группа R представляет собой низший алкил, алкенил или алкинил. Типовые алкокси-радикалы включают метокси, этокси, *n*-пропокси, *n*-бутокси, *n*-пентилокси, *n*-гексилокси, изопропокси, изобутокси, изопентилокси, амилокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, *трет*-пентилокси, и т. п. Предпочтительные алкоксигруппы представляют собой метокси и этокси.

Термин «арил», используемый в настоящем документе, относится к замещенному или незамещенному ароматическому карбоциклическому радикалу, содержащему от 5 приблизительно до 15 атомов углерода; и предпочтительно 5 или 6 атомов углерода. Арильная группа может содержать лишь одно единственное углеродное кольцо или может содержать одно или несколько конденсированных колец, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим по природе. «Фенил» представляет собой радикал, образованный при удалении атома водорода из бензольного кольца, и может быть замещенным или незамещенным. Таким образом, «феноксигруппа» представляет собой радикал формулы $\text{RO}-$, где R представляет собой фенильный радикал. «Бензил» представляет собой радикал формулы R-CH_2- , где R представляет собой фенил, а «бензилокси» представляет собой радикал формулы $\text{RO}-$, где R представляет собой бензил. Неограничивающие примеры арильных радикалов включают в себя фенил, нафтил, бензил, бифенил, фуранил, пиридинил, инданил, антрахинолил, тетрагидронафтил, радикал бензойной кислоты, радикал фуран-2-карбоновой кислоты и т. п.

«Гетероарильная» группа определяется в настоящем документе как замещенная или незамещенная «арильная» группа, в которой один или несколько атомов углерода в кольцевой структуре заменены гетероатомом, таким как атом азота, кислорода или серы. Как правило, гетероарильная группа содержит один или два гетероатома. Предпочтительный гетероатом представляет собой N. Примеры гетероарильных групп включают в себя: фуран, бензофуран, изобензофуран, пиррол, индол, изоиндол, тиофен, бензотиофен, бензо[с]тиофен, имидазол, бензимидазол, пурин, пиразол, индазол, оксазол, бензоксазол, изоксазол, бензизоксазол, тиазол, бензотиазол, пиридин, хинолин, изохинолин, пиразин, хиноксалин, акридин, пиримидин, хиназолин, пиридазин и циннолин.

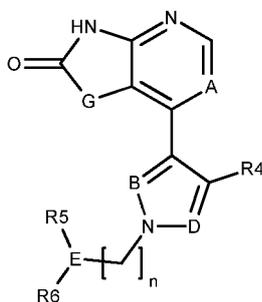
Термины «гетероцикл» или «гетероциклическая» группа, используемые в настоящем документе, относятся к одновалентному радикалу, содержащему приблизительно от 4 приблизительно до 15 кольцевых атомов и предпочтительно 4-, 5- или 6,7- кольцевых атомов. Как правило, гетероциклическая группа содержит один, два или три гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода и серы. Предпочтительный гетероатом представляет собой N. Гетероциклическая группа может содержать лишь одно единственное кольцо или может содержать одно или несколько конденсированных колец, в которых по меньшей мере одно кольцо содержит гетероатом. Она может быть полностью насыщенной или частично насыщенной и может быть замещенной или незамещенной, как в случае арильных и гетероарильных групп. Типовые примеры ненасыщенных 5-членных гетероциклов лишь с одним гетероатомом включают в себя 2- или 3-пирролил, 2- или 3-фуранил и 2- или 3-тиофенил. Соответствующие частично насыщенные или полностью насыщенные радикалы включают в себя 3-пирролин-2-ил, 2- или 3-пирролиндинил, 2- или 3-тетрагидрофуранил и 2- или 3-тетрагидротиофенил. Типовые ненасыщенные 5-членные гетероциклические радикалы, содержащие два гетероатома, включают в себя имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, и т. п. Также включены соответствующие полностью насыщенные и частично насыщенные радикалы. Типовые примеры ненасыщенных 6-членных гетероциклов лишь с одним гетероатомом включают в себя 2-, 3- или 4-пиридинил, 2H-пиранил и 4H-пиранил. Соответствующие частично насыщенные или полностью насыщенные радикалы включают в себя 2-, 3- или 4-пиперидинил, 2-, 3- или 4-тетрагидропиранил, и т. п. Типовые ненасыщенные 6-членные гетероциклические радикалы, содержащие два гетероатома, включают в себя 3- или 4-пиридазинил, 2-, 4- или 5-пиримидинил, 2-пиразинил, морфолино, и т. п. Также включены соответствующие полностью насыщенные и частично насыщенные радикалы, например 2-пиперазин. Гетероциклический радикал

связан через доступный атом углерода или гетероатом в гетероциклическом кольце непосредственно с молекулой или через линкер, такой как алкилен, такой как метилен или этилен.

Если не указано иное, то термин «комнатная температура» подразумевает температуру приблизительно от 18 до 28°C, обычно приблизительно от 18 до 25°C и более типично приблизительно от 18 до 22°C. Используемое в настоящем документе выражение «комнатная температура» может быть сокращено до «к. т.» или «К. Т.».

Молекулы и соединения

В настоящем документе раскрыто соединение, характеризующееся структурной формулой I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или смесь стереоизомеров, таутомер или изотопная форма, или фармацевтически активный метаболит, или их комбинации, где:

A выбран из группы, состоящей из: N, C-R^a, где R^a выбран из водорода, галогена, C1-3 алкила и CN;

G выбран из группы, состоящей из: CR¹R²; O и NR¹;

R¹ и R² независимо выбраны из группы, состоящей из: водорода, галогена, C1-3 алкила; C3-7 циклоалкила (например, CH₂^cPr); C1-3 алкоксила (например, OMe); C2-6 циклоалкоксила (например, O^cPr); C2-6 алкилалкокси (например, CH₂OMe), гидроксила, C1-3 алкилгидроксила (например, CH₂OH), amino, C1-3 алкиламино (например, CH₂NH₂); C1-4 aminoалкила (например, NHMe или N(Me)₂), C2-7 алкиламиноалкила (например, CH₂NHMe или CH₂N(Me)₂); C1-3 галогеналкила; или

R¹ и R² вместе формируют 3-5-членное необязательно замещенное спирокарбоциклическое или гетероциклическое кольцо; в частности 4-5-членное необязательно замещенное карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо; где согласно вариантам осуществления карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо является незамещенным; где согласно альтернативным вариантам осуществления карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо замещено одним или

несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из: C1-2 алкила, галогена; C1-2 галогеналкила; гидроксила; и C1-2 алкоксила;

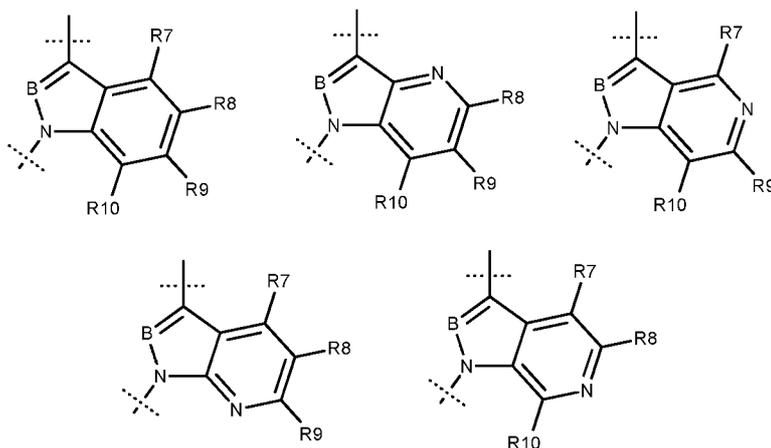
B выбран из группы, состоящей из: N; C-H и C-галогена (например, C-F, C-Cl, C-Br);

D выбран из группы, состоящей из: N и C-R3;

R3 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила (например, Me, Et); C1-3 галогеналкила (например, CF₂H, CF₃; CH₂CF₃); C1-3 алкоксила (например, OMe); C2-5 алкилалкоксила (например, CH₂OMe); и галогена (например, F, Cl, Br); и

R4 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила (например, CF₂H, CF₃; CH₂CF₃); OMe и галогена; или

в случаях, когда D представляет собой C-R3, R3 и R4 объединены вместе с формированием необязательно замещенного арильного или гетероарильного кольца, характеризующегося структурой, выбранной из группы, состоящей из:



где

R7 выбран из группы, состоящей из: водорода и галогена;

R8 выбран из группы, состоящей из: водорода и галогена;

R9 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 галогеналкила (например, CF₂H, CF₃; CH₂CF₃) и галогена;

R10 выбран из группы, состоящей из: водорода; галогена; C1-3 галогеналкила (например, CF₂H, CF₃; CH₂CF₃); C1-3 галогеналкокси (например, OCFH₂, OCF₂H, OCF₃); и

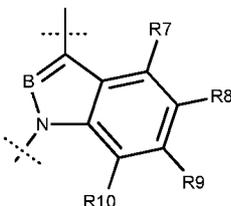
где:

n выбран из группы, состоящей из: 0 и 1;

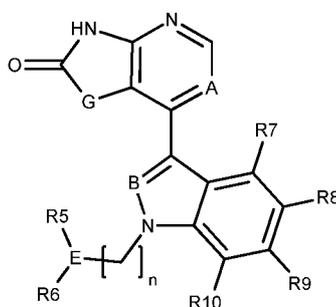
E выбран из группы, состоящей из: C-H; и C-R^a, где R^a выбран из галогена; C1-3 алкила; C1-3 алкилгидрокси (например, CH₂OH); C1-3 галогеналкила (например, CH₂F); C2-6 алкилалкокси (например, CH₂OMe) и C2-4 алкилнитрила (например, CH₂CN);

R5 и R6 объединены вместе с формированием необязательно замещенного, необязательно связанного мостиковой связью 4-8-членного, подходяще 5-7-членного, насыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца.

Согласно конкретным вариантам осуществления формулы I D представляет собой C-R3, и R3 и R4 объединены вместе с формированием необязательно замещенного арильного кольца, характеризующегося структурой:



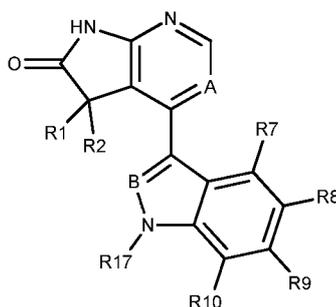
т. е. соединений общей формулы II:



II

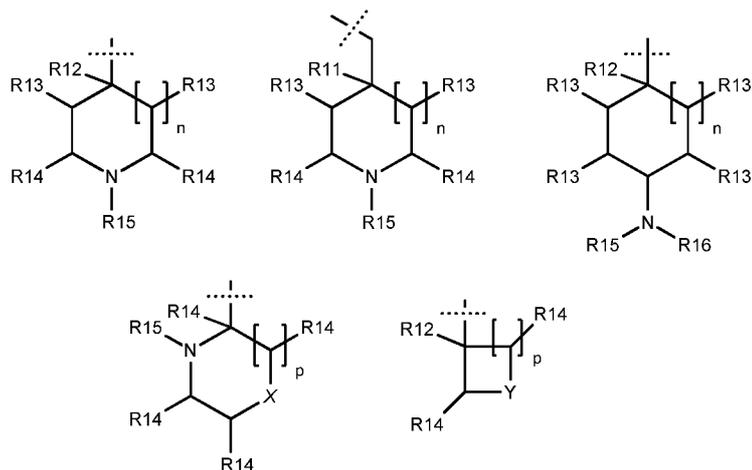
где значения A, B, E, G, R1, R2, R5, R6, R7, R8, R9, R10 и n определены для формулы I.

Согласно конкретным вариантам осуществления формулы II, соединения характеризуются структурой формулы IIa:



IIa

где A, B, E, R1, R2, R5, R6, R7, R8, R9, R10 и n определены для формулы I;
R17 выбран из группы, состоящей из:



где

R11 выбран из группы, состоящей из: водорода; галогена (например, F) и C1-2 алкила (например, Me);

R12 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила (например, Me); C1-3 галогеналкила (например, CH₂F); C1-3 алкилгидрокси (например, CH₂OH); и C1-2 алкилнитрила (например, CH₂CN);

R13 выбран из группы, состоящей из: водорода; галогена (например, F) и C1-2 алкила (например, Me);

R14 выбран из группы, состоящей из: водорода и C1-2 алкила (например, Me);

R15 выбран из группы, состоящей из: водорода и C1-2 алкила (например, Me);

R16 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила (например, Me); C1-3 галогеналкила (например, -CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃); C1-3 алкилгидрокси (например, CH₂OH); и C1-3 алкилалкоксила (например, CH₂OMe);

n выбран из группы, состоящей из: 0 и 1;

p выбран из группы, состоящей из: 1 и 2;

X выбран из группы, состоящей из: CH₂ и O;

Y выбран из группы, состоящей из: CH₂, O, NH и NMe.

Согласно конкретным вариантам осуществления формулы **IIa** значения E, R5, R6, R7, R8, R9 и R10 определены для формулы **I**;

R1 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me, Et, OMe, OEt, OH, NH₂, NHMe и NHEt; и

R2 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me и Et; или

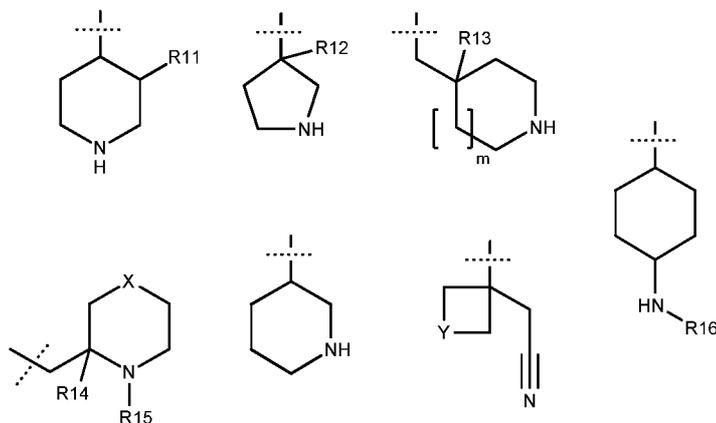
R1 и R2 вместе формируют 3-5-членное необязательно замещенное спирокарбоциклическое или гетероциклическое кольцо; в частности 4-5-членное необязательно замещенное карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо; где

согласно вариантам осуществления карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо является незамещенным; где согласно альтернативным вариантам осуществления карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из: C1-2 алкила, галогена; C1-2 галогеналкила; гидроксила; и C1-2 алкоксила;

A выбран из группы, состоящей из: C-H; C-F; C-Cl и C-Br;

B выбран из группы, состоящей из: N; C-H и C-галогена (например, C-F; C-Cl и C-Br);

R17 выбран из группы, состоящей из:



где:

R18 выбран из группы, состоящей из: водорода и галогена (например, F);

R19 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила (например, Me); C1-3 галогеналкила (например, CH₂F); C1-3 алкилгидроксила (например, CH₂OH);

m выбран из группы, состоящей из: 0 и 1;

R20 выбран из группы, состоящей из: водорода и галогена (например, F);

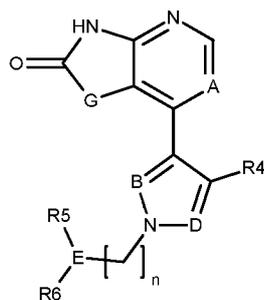
X выбран из группы, состоящей из: CH₂ и O;

каждый R21 и R22 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода; и C1-3 алкила (например, Me);

Y выбран из группы, состоящей из: CH₂, O и NH;

R23 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила (например, Me) и C1-3 галогеналкила (например, -CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃).

Согласно альтернативным вариантам осуществления формулы I соединения характеризуются общей формулой III:



III

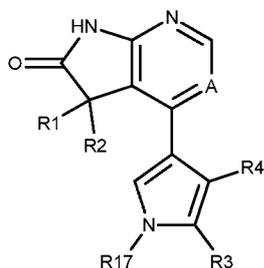
где значения A, B, E, G, R1, R2, R5, R6 и n определены для формулы **I**, **II** или **IIa**;

D выбран из группы, состоящей из: N; C-H и C-R3;

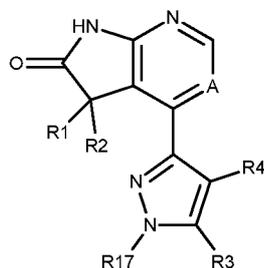
R3 выбран из группы, состоящей из: C1-3 алкила; C2-5 алкилалкокси (например, OMe); C1-3 галогеналкила (например, CF₃) и галогена;

R4 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C2-5 алкилалкоксила (например, OMe); C1-3 галогеналкила (например, CF₃) и галогена.

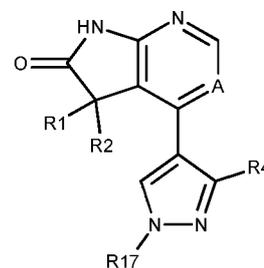
Согласно конкретным вариантам осуществления формулы **III** G представляет собой CR₁R₂, один из B или D представляет собой N, а другой представляет собой C-H; или B и D представляют собой C-H, т. е. соединения, характеризующиеся структурой формулы **IIIa**, **IIIb** или **IIIc**:



IIIa



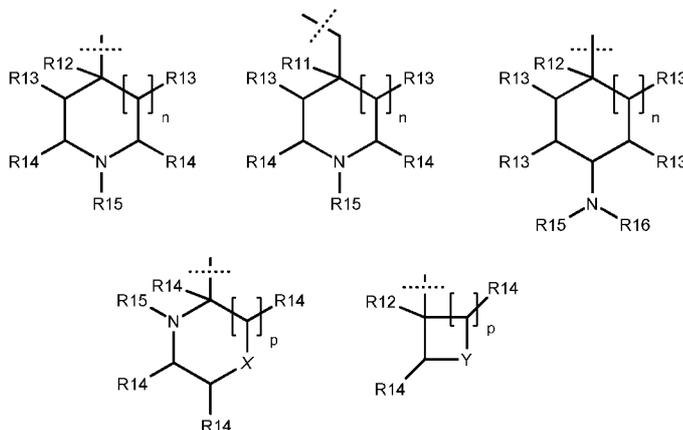
IIIb



IIIc

где значения A, R1, R2, R3, R4, E, R5, R6 и n определены для формулы **III**;

R17 выбран из группы, состоящей из:



где

R11 выбран из группы, состоящей из: водорода; галогена (например, F) и C1-2 алкила (например, Me);

R12 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила (например, Me); C1-3 галогеналкила (например, CH₂F); C1-3 алкилгидрокси (например, CH₂OH); и C1-2 алкилнитрила (например, CH₂CN)

R13 выбран из группы, состоящей из: водорода; галогена (например, F) и C1-2 алкила (например, Me);

R14 выбран из группы, состоящей из: водорода и C1-2 алкила (например, Me);

R15 выбран из группы, состоящей из: водорода и C1-2 алкила (например, Me);

R16 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила (например, Me); C1-3 галогеналкила (например, -CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃); C1-3 алкилгидроксила (например, CH₂OH); и C1-3 алкилалкоксила (например, CH₂OMe);

n выбран из группы, состоящей из: 0 и 1;

r выбран из группы, состоящей из: 1 и 2;

X выбран из группы, состоящей из: CH₂ и O;

Y выбран из группы, состоящей из: CH₂, O, NH и NMe.

Согласно конкретным вариантам осуществления формулы **IIIa**, **IIIb** и **IIIc** значения A и n определены для формулы **III**, и

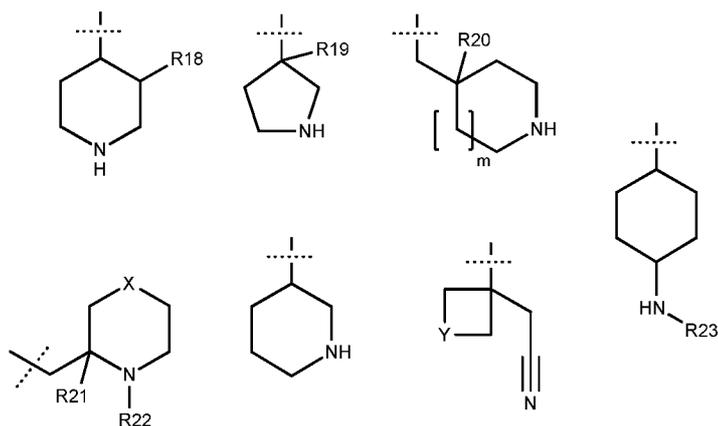
R1 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me, Et, OMe, OH, NH₂ и NHMe; и

R2 выбран из группы, состоящей из: водорода; Me; и Et; или

R1 и R2 вместе формируют 3-5-членное необязательно замещенное спирокарбоциклическое или гетероциклическое кольцо; в частности 4-5-членное необязательно замещенное карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо (например, циклобутен, циклопентан, тетрагидрофуран); где согласно вариантам осуществления карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо является незамещенным; где согласно альтернативным вариантам осуществления карбоциклическое или гетероциклическое спиро-кольцо замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из: C1-2 алкила, галогена; C1-2 галогеналкила; гидрокси; и C1-2 алкокси;

A выбран из группы, состоящей из: C-H, C-F, C-Cl и C-Br;

R17 выбран из группы, состоящей из:



где:

R18 выбран из группы, состоящей из: водорода и галогена (например, F);

R19 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила (например, Me); C1-3 галогеналкила (например, CH₂F); и C1-3 алкилгидрокси (например, CH₂OH);

m выбран из группы, состоящей из: 0 и 1;

R20 выбран из группы, состоящей из: водорода и галогена (например, F);

X выбран из группы, состоящей из: CH₂ и O;

каждый R21 и R22 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода и C1-3 алкила (например, Me);

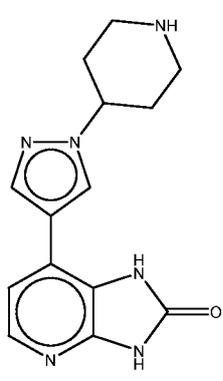
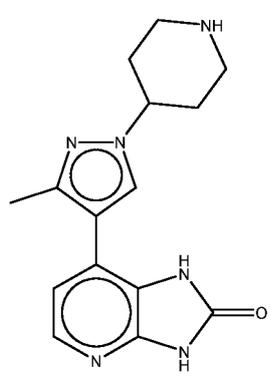
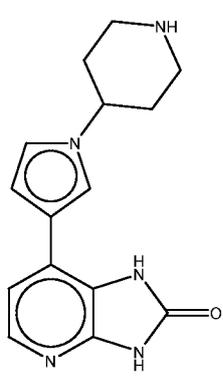
Y выбран из группы, состоящей из: CH₂; O и NH;

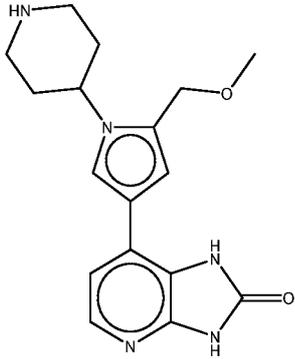
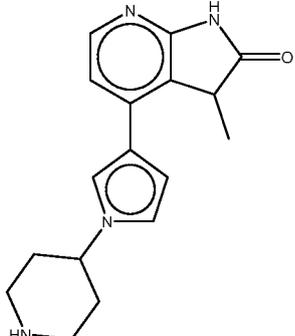
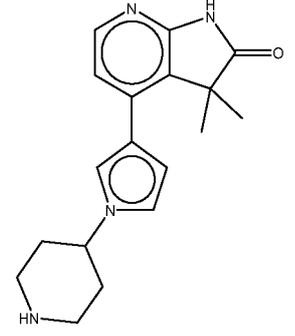
R23 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила (например, Me) и C1-3 галогеналкила (например, -CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃).

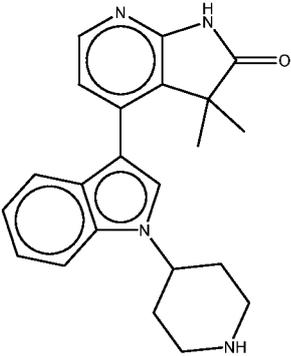
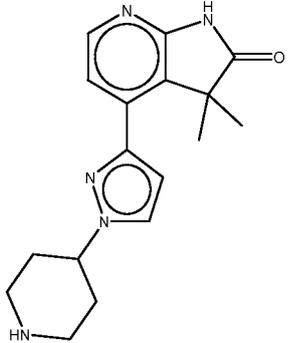
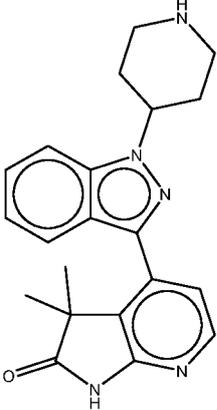
В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему раскрытию.

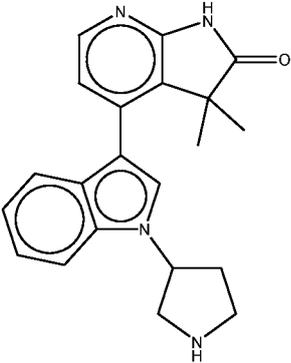
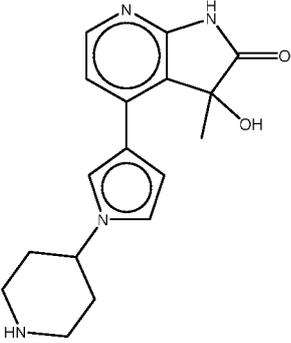
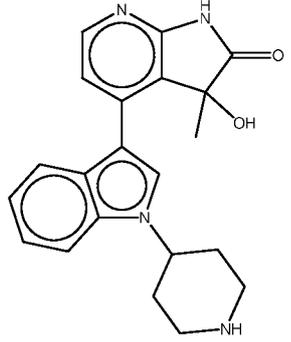
Соединения согласно настоящему изобретению могут характеризоваться структурой, изображенной ниже:

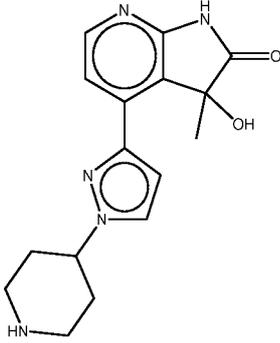
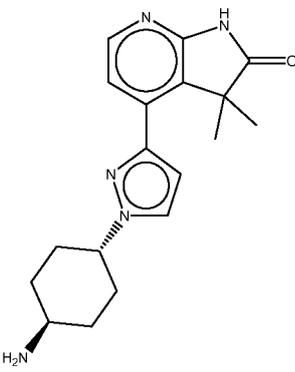
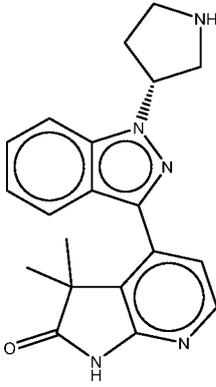
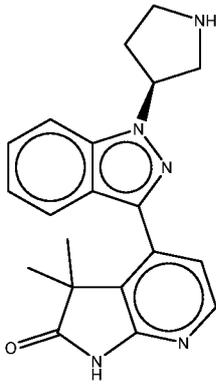
Таблица 1: Определенные соединения-ингибиторы РКС-тета согласно настоящему раскрытию

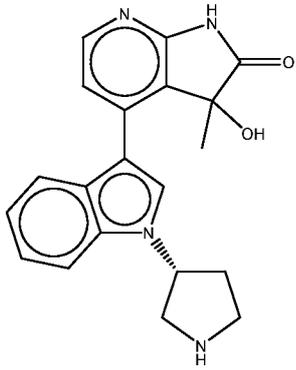
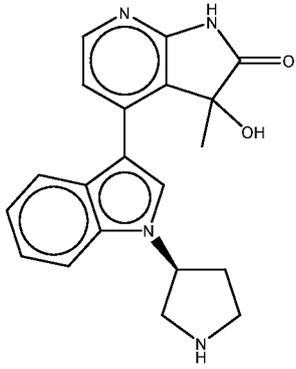
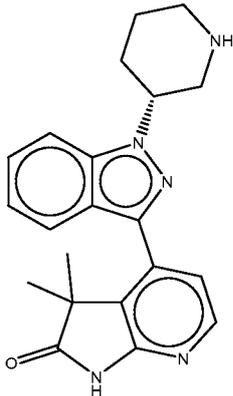
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+N	ЯМР
1		«Пиразол»	285,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,52 (br d, J = 1,7 Гц, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,78-9,19 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,53 (tt, J = 10,8, 4,1 Гц, 1H), 3,96 (br s, 1H), 3,40 (br d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,07-3,16 (m, 2H), 2,25-2,33 (m, 2H), 2,13-2,24 (m, 2H)
2		«Пиразол»	299,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,45 (br s, 1H), 10,85 (br s, 1H), 9,07 (br s, 1H), 8,77 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 4,22 (br s, 1H), 3,40 (br d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,03-3,15 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,12-2,27 (m, 4H)
3		«Пиррол»	284,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,77 (br s, 1H), 10,97 (br s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,89 (br s, 1H), 7,82 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,00 (t, J = 2,2 Гц, 1H), 6,70 (br s, 1H), 4,28 (tt, J = 11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,53 (br s, 1H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,05 (q, J = 12,1 Гц, 2H), 2,23 (br d, J = 12,5 Гц, 2H), 2,06-2,18 (m, 2H)

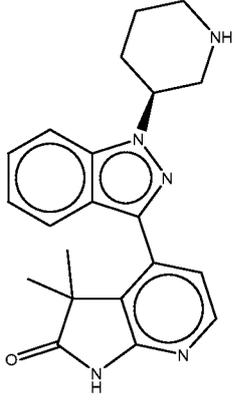
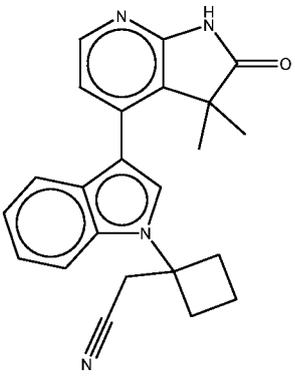
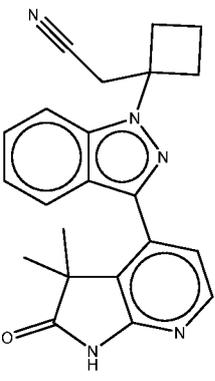
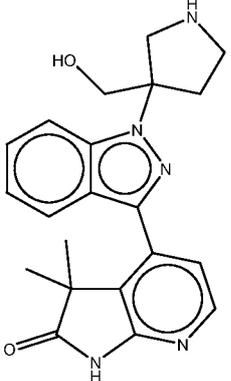
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
4		«Пиррол»	328,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,24 (s, 1H), 10,76 (br s, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,06 (tt, J = 11,7, 4,0 Гц, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,06-3,16 (m, 2H), 2,65 (br t, J = 11,7 Гц, 2H), 2,68 (br s, 1H), 1,89-1,99 (m, 2H), 1,84 (br d, J = 10,0 Гц, 2H)
5		«Пиррол»	297,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,18 (br s, 1H), 8,64-9,16 (m, 2H), 7,96 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,15 (br d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,98 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 6,59 (br s, 1H), 4,31 (tt, J = 11,6, 4,0 Гц, 1H), 3,97 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,40 (br d, J = 12,7 Гц, 2H), 2,97-3,10 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 2H), 2,11 (br s, 2H), 1,27 (d, J = 7,3 Гц, 3H)
6		«Пиррол»	311,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 10,95 (s, 1H), 8,45-8,94 (m, 2H), 7,97 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 6,96 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,34-6,36 (m, 1H), 4,33 (tt, J = 11,6, 3,8 Гц, 1H), 3,41 (br d, J = 12,7 Гц, 2H), 3,35 (br s, 1H), 2,97-3,09 (m, 2H), 2,20 (br d, J = 12,2 Гц, 2H), 1,97-2,13 (m, 2H), 1,30 (s, 6H)

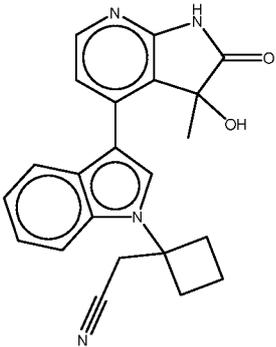
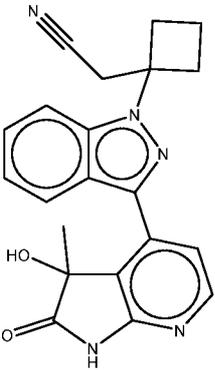
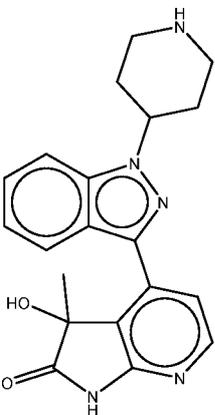
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
7		«Индол»	361,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,09 (s, 1H), 8,55-9,02 (m, 2H), 8,11 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,26 (td, J = 7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,10 (td, J = 7,3, 0,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,85 (tt, J = 11,5, 4,7 Гц, 1H), 3,48 (br d, J = 13,4 Гц, 3H), 3,10-3,23 (m, 2H), 2,17-2,29 (m, 4H), 1,13 (s, 6H)
8		«Пиразол»	312,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,06 (s, 1H), 8,62-9,21 (m, 2H), 8,08 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,59 (tt, J = 10,3, 5,0 Гц, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,43 (br d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,02-3,14 (m, 2H), 2,13-2,29 (m, 4H), 1,48 (s, 6H)
9		«Индазол 1»	362	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,14 (s, 1H), 8,61-9,12 (m, 2H), 8,23 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,87-7,89 (m, 1H), 7,85-7,86 (m, 1H), 7,47-7,61 (m, 1H), 7,34 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 5,13 (tt, J = 11,5, 3,8 Гц, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,05-3,65 (m, 4H), 2,12-2,43 (m, 4H), 1,38 (s, 6H)

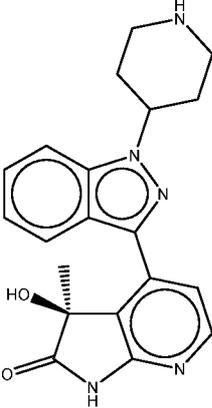
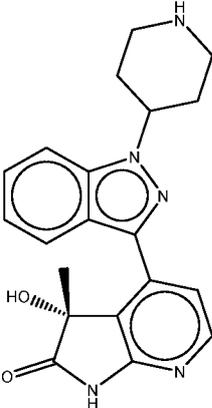
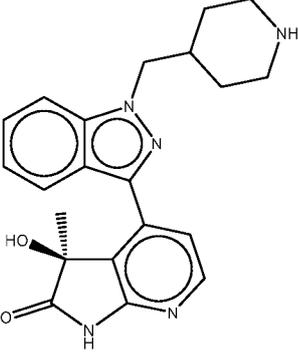
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
10		«Индол»	347,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,11 (s, 1H), 9,28-9,87 (m, 2H), 8,10 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (td, J = 7,7, 1,0 Гц, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 6,88 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 5,48 (quin, J = 7,3 Гц, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,74-3,88 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,27-3,38 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,32 (dq, J = 13,2, 7,8 Гц, 1H), 1,12 (d, J = 4,6 Гц, 6H)
11		«Пиррол»	313	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 10,96 (br s, 1H), 8,62-9,06 (m, 2H), 7,96 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,86 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 6,94 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 6,81 (dd, J = 2,6, 1,8 Гц, 1H), 4,31 (ddt, J = 11,5, 7,7, 4,0 Гц, 2H), 4,05 (br s, 1H), 3,41 (br d, J = 12,5 Гц, 2H), 2,98-3,13 (m, 2H), 2,19 (br d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,98-2,13 (m, 2H), 1,38 (s, 3H)
12		«Индол»	363	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 10,98 (s, 1H), 8,62-9,09 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,49 (br s, 1H), 4,76-4,93 (m, 1H), 4,17 (br s, 1H), 3,40-3,54 (m, 2H), 3,12-3,27 (m, 2H), 2,17-2,28 (m, 3H), 2,07-2,17 (m, 1H), 1,24 (s, 3H)

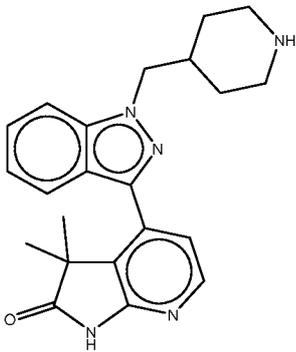
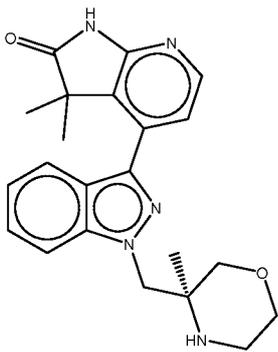
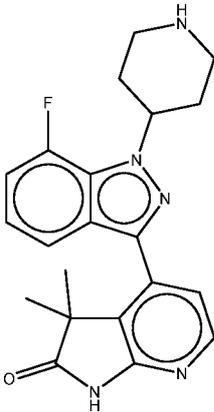
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
13		«Пиразол»	314	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,03 (s, 1H), 8,63-9,12 (m, 2H), 8,11 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,30 (br s, 1H), 4,63 (tt, J = 11,1, 4,2 Гц, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,39-3,49 (m, 2H), 3,04-3,12 (m, 2H), 2,09-2,31 (m, 4H), 1,43 (s, 3H)
14		«Пиразол»	326	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,05 (s, 1H), 8,07 (br d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,03 (br s, 3H), 7,91 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,24-4,32 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,10 (br d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,81-1,94 (m, J = 12,7, 12,7, 12,7, 2,8 Гц, 2H), 1,51-1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 6H)
15		«Индазол 2»	348	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,15 (s, 1H) 8,97 - 9,68 (m, 2H) 8,23 (d, J = 5,43 Гц, 1H) 7,84 - 7,89 (m, 1H) 7,77 - 7,82 (m, 1H) 7,50 - 7,61 (m, 1H) 7,28 - 7,34 (m, 1H) 7,26 (d, J = 5,43 Гц, 1H) 5,53 - 5,93 (m, 1H) 3,54 - 3,93 (m, 2H) 3,40 - 3,53 (m, 2H) 2,55 - 2,64 (m, 1H) 2,34 - 2,46 (m, 1H) 1,32 (s, 6H)
16		«Индазол 2»	348	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,14 (br s, 1H), 8,23 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,28 (q, J = 4,8 Гц, 2H), 5,60 (s, 1H), 3,51-3,72 (m, 2H), 3,37 (br s, 4H), 2,44-2,48 (m, 1H), 2,33 (br d, J = 5,9 Гц, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H)

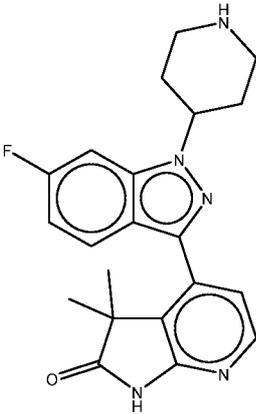
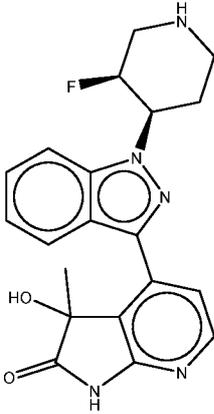
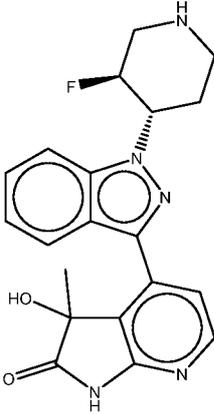
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+N	ЯМР
17		«Индол»	349	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 10,97 (s, 1H), 9,49 (br s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 5,6, 2,0 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 7,9, 4,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 1H), 5,42 (dt, J = 19,1, 7,2 Гц, 1H), 3,99 (br s, 2H), 3,18-3,60 (m, 4H), 2,53-2,65 (m, 1H), 2,27-2,42 (m, 1H), 1,27 (s, 1,5H), 1,24 (s, 1,5H)
18		«Индол»	349	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 10,97 (s, 1H), 9,49 (br s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 5,6, 2,0 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 7,9, 4,3 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,22 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 5,59-7,00 (br s, 1H), 5,37-5,47 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,69 (br dd, J = 17,0, 5,3 Гц, 1H), 3,52 (dq, J = 11,9, 5,7 Гц, 1H), 3,28-3,47 (m, 1H), 3,24-3,35 (m, 1H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,31-2,42 (m, 1H), 1,25 (d, J = 13,7 Гц, 3H)
19		«Индазол 1»	362	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 11,16 (s, 1H), 9,18-9,50 (m, 2H), 8,23 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 17,5, 8,4 Гц, 2H), 7,50-7,66 (m, 1H), 7,23-7,36 (m, 2H), 5,22 (tt, J = 11,3, 3,9 Гц, 1H), 3,62 (br d, J = 11,5 Гц, 1H), 3,20-3,45 (m, 2H), 2,95-3,15 (m, 1H), 2,12-2,34 (m, 2H), 2,03 (br dd, J = 6,7, 4,0 Гц, 2H), 1,28-1,45 (m, 6H)

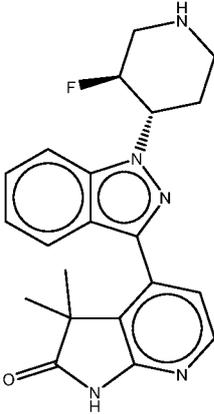
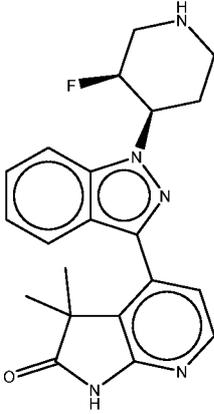
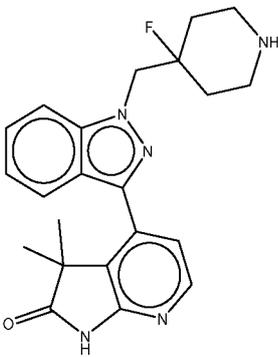
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
20		«Индазол 1»	362	^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ м. д. 1,23 - 1,43 (m, 6 H), 1,93 - 2,09 (m, 2 H), 2,13 - 2,30 (m, 2 H), 2,97 - 3,10 (m, 1 H), 3,23 - 3,35 (m, 1 H), 3,36 - 3,41 (m, 1 H), 3,59 - 3,62 (m, 1 H), 5,12 - 5,30 (m, 1 H), 7,25 - 7,35 (m, 2 H), 7,57 (m, J = 1,00 Гц, 1 H), 7,76 - 7,90 (m, 2 H), 8,23 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 9,17 - 9,45 (m, 2 H), 11,15 (s, 1 H)
21		«Определенный индол 1»	371	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 600 МГц): δ (м. д.) 11,04 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,21 (td, J = 7,7, 1,0 Гц, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 6,89 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,72-2,81 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 1,15 (s, 6H)
22		«Индазол 3»	372	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 600 МГц): δ (м. д.) 11,11 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,68 (dt, J = 8,5, 0,9 Гц, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,30 (ddd, J = 8,1, 7,0, 0,6 Гц, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,90-2,98 (m, 2H), 2,62-2,68 (m, 2H), 2,19-2,25 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 1,37 (s, 6H)
23		«Индазол 5»	378	^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ м. д. 11,13 (s, 1 H), 8,86 - 9,79 (m, 2 H), 8,23 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 7,85 (d, J = 9,24 Гц, 2 H), 7,46 - 7,54 (m, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 7,25 - 7,28 (m, 1 H), 5,39 - 5,57 (m, 1 H), 4,10 - 4,29 (m, 1 H), 3,79 - 4,05 (m, 3 H), 3,35 - 3,52 (m, 2 H), 2,70 - 3,06 (m, 2 H), 1,15 - 1,47 (m, 6 H)

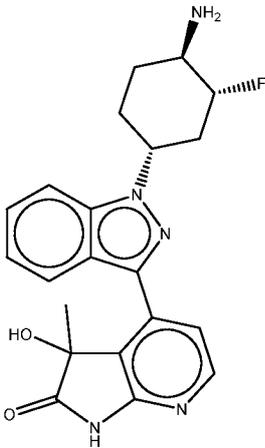
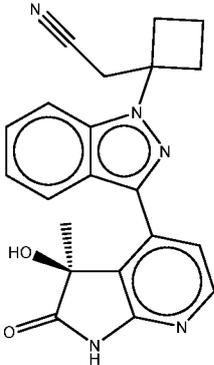
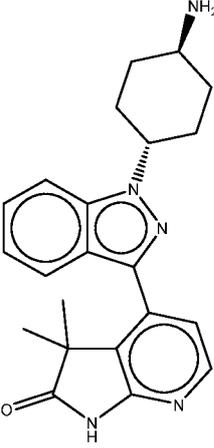
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
24		«Определенный индол 1»	373	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 10,98 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,83-7,94 (m, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,14-7,29 (m, 2H), 3,85-5,57 (m, 1H), 3,31-3,54 (m, 2H), 2,57-2,85 (m, 4H), 2,13-2,30 (m, 1H), 1,88-2,06 (m, 1H), 1,29 (s, 3H)
25		«Индазол 3»	374,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,09 (br s, 1H), 8,27 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54 (ddd, J = 8,4, 7,2, 1,0 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 6,8 Гц, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,49 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 2,79-3,05 (m, 2H), 2,64 (ddd, J = 12,2, 8,9, 2,7 Гц, 2H), 1,93-2,30 (m, 2H), 1,48 (s, 3H)
26		«Индазол 1»	364	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,12 (s, 1H), 8,96 (br s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 5,95 (br s, 1H), 5,18 (tt, J = 11,2, 4,0 Гц, 1H), 3,85 (br s, 1H), 3,47-3,59 (m, 2H), 3,11-3,27 (m, 2H), 2,13-2,40 (m, 4H), 1,46 (s, 3H)

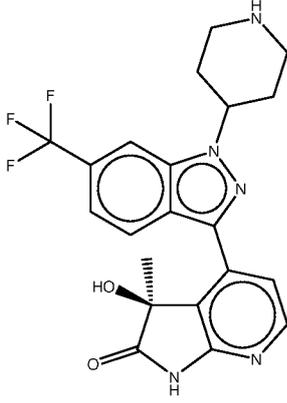
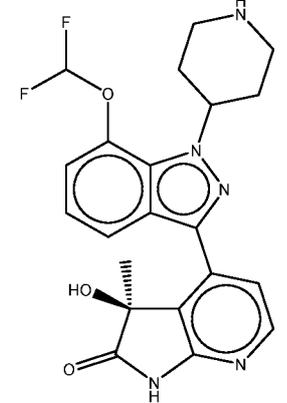
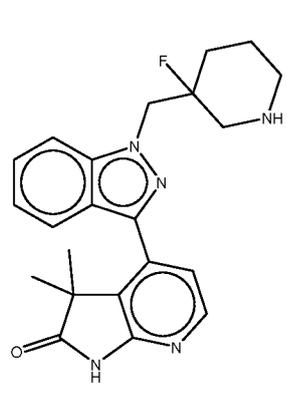
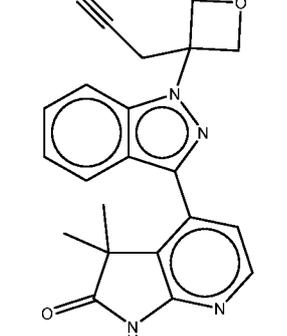
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
27		<p>«Индазол 1» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)</p>	364	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,12 (s, 1H), 8,62-9,07 (m, 2H), 8,27 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,9 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 5,94 (br s, 1H), 5,18 (tt, J = 11,3, 4,0 Гц, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,49-3,56 (m, 2H), 3,12-3,23 (m, 2H), 2,17-2,37 (m, 4H), 1,46 (s, 3H)
28		<p>«Индазол 1» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 2)</p>	364	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,12 (s, 1H), 8,57-9,03 (m, 2H), 8,27 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,50 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 5,95 (br s, 1H), 5,17 (tt, J = 11,2, 3,9 Гц, 1H), 4,36 (br s, 1H), 3,06-3,69 (m, 4H), 2,12-2,42 (m, 4H), 1,46 (s, 3H)
29		<p>«Индазол 1» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)</p>	378	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆ , 300К) δ м. д. 11,09 (s, 1H), 8,69 - 8,95 (m, 1H), 8,36 - 8,51 (m, 1H), 8,26 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,55 (ddd, J = 8,4, 7,0, 0,9 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,32 (ddd, J = 8,0, 7,1, 0,6 Гц, 1H), 4,46 - 4,59 (m, 2H), 3,21 - 3,30 (m, 2H), 2,75 - 2,90 (m, 2H), 2,27 (dt, J = 14,8, 7,4, 7,4, 3,5, 3,5 Гц, 1H), 1,73 (br t, J = 13,2 Гц, 2H), 1,41 - 1,50 (m, 5H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
30		«Индазол 1»	376	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆ , 300К) δ м. д. 11,12 (s, 1 H), 8,64 - 8,82 (m, 1 H), 8,31 - 8,51 (m, 1 H), 8,22 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 7,80 - 7,87 (m, 2 H), 7,51 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,9 Гц, 1 H), 7,30 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 7,25 - 7,28 (m, 1 H), 4,49 (d, J = 7,0 Гц, 2 H), 3,27 (br d, J = 12,8 Гц, 2 H), 2,75 - 2,89 (m, 2 H), 2,31 (ddd, J = 11,0, 7,4, 3,7 Гц, 1 H), 1,72 (br d, J = 12,5 Гц, 2 H), 1,41 - 1,55 (m, 2 H), 1,37 (s, 6 H)
31		«Индазол 4»	392,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,10 (br s, 1H), 8,21 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,58 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,49 (br t, J = 8,0 Гц, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,74 (br d, J = 13,6 Гц, 1H), 2,36 - 2,15 (m, 1H), 1,36 (s, 6H), 0,94 (s, 3H)
32		«Индазол 1»	380	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,18 (s, 1H), 9,02 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 8,76 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 12,5, 7,6 Гц, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 5,13 (td, J = 10,8, 5,2 Гц, 1H), 3,49 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 3,23 (q, J = 11,8 Гц, 2H), 2,42 - 2,29 (m, 4H), 1,35 (s, 6H)

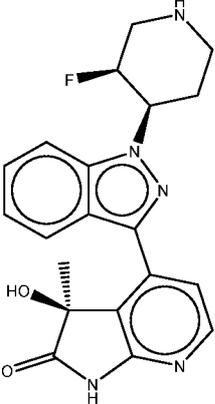
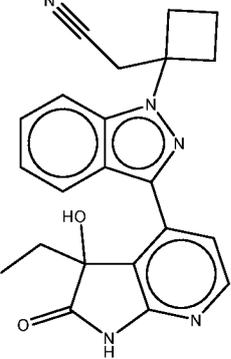
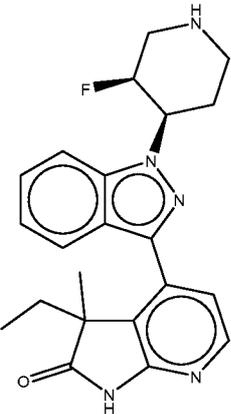
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
33		«Индазол 1»	380	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,16 (s, 1H), 8,66-9,16 (m, 2H), 8,23 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 9,8, 2,2 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,16 (td, J = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (tt, J = 11,4, 3,9 Гц, 1H), 4,02 (br s, 2H), 3,51 (br d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,06-3,21 (m, 2H), 2,28-2,39 (m, 2H), 2,21 (br d, J = 12,2 Гц, 2H), 1,36 (s, 6H)
34		«Индазол 1»	381,9	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,13 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 8,72-9,75 (m, 2H), 8,28 (dd, J = 5,4, 4,3 Гц, 1H), 8,07-8,20 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,49-7,60 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 1H), 5,90-6,25 (m, 1H), 5,41-5,59 (m, 1H), 5,15-5,39 (m, 1H), 3,40-3,82 (m, 3H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,71-2,95 (m, 1H), 2,27 (br d, J = 13,1 Гц, 1H), 1,30-1,50 (m, 3H)
35		«Индазол 1»	382	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,12 (s, 1H), 9,52-9,68 (m, 1H), 9,27 (br d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,02 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,56-7,66 (m, 1H), 7,43-7,52 (m, 1H), 7,29-7,40 (m, 1H), 5,93 (br s, 1H), 5,38-5,53 (m, 1H), 5,12-5,36 (m, 1H), 3,75-4,07 (m, 1H), 3,48-3,56 (m, 1H), 3,25-3,36 (m, 1H), 3,14-3,24 (m, 1H), 2,30-2,57 (m, 2H), 1,41-1,56 (m, 3H)

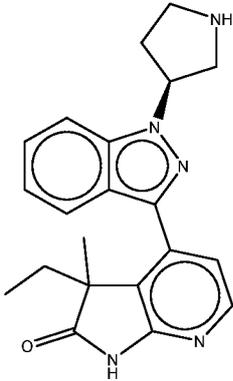
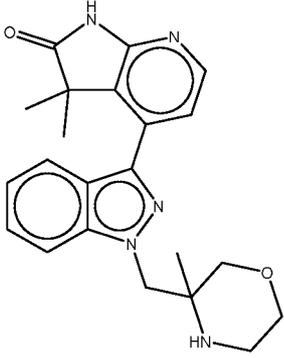
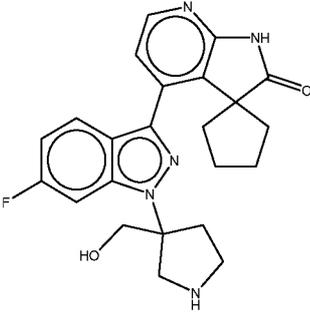
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
36		«Индазол 1»	380	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,16 (s, 1 H); 8,97 - 10,01 (m, 2 H), 8,24 (d, J = 5,38 Гц, 1 H); 7,84 (dd, J = 8,31, 5,62 Гц, 2 H), 7,50 - 7,59 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 5,62 Гц, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 5,37 - 5,48 (m, 1 H), 5,19 - 5,37 (m, 1 H); 3,85 (br s, 1 H); 3,46 - 3,54 (m, 1 H), 3,24 - 3,34 (m, 1 H), 3,13 - 3,24 (m, 1 H), 2,29 - 2,49 (m, 2 H), 1,36 (d, J = 13,20 Гц, 6 H)
37		«Индазол 1»	380	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,14 (s, 1H), 8,51-9,66 (m, 2H), 8,23 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 16,2, 8,4 Гц, 2H), 7,56 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 7,27-7,40 (m, 2H), 5,35-5,49 (m, 1H), 5,18-5,35 (m, 1H), 3,54-3,80 (m, 3H), 3,19-3,29 (m, 1H), 2,97 (br dd, J = 13,0, 3,9 Гц, 1H), 2,20-2,32 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,32 (s, 3H)
38		«Индазол 1»	394	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,15 (s, 1 H), 8,56 - 9,22 (m, 2 H), 8,23 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 7,72 - 7,90 (m, 2 H), 7,44 - 7,57 (m, 1 H), 7,31 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 7,25 - 7,30 (m, 1 H), 4,90 - 4,98 (m, 2 H), 3,24 - 3,33 (m, 2 H), 2,90 - 3,04 (m, 2 H), 1,85 - 2,22 (m, 4 H), 1,37 (s, 6 H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
39		<p>«Индазол 1» (с использованием «Определенного индазола 2» в качестве соединения II)</p>	396,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,10 (d, J = 4,84 Гц, 1 H), 8,36 - 8,62 (m, 3 H), 8,26 (dd, J = 5,43, 1,76 Гц, 1 H), 8,01 - 8,07 (m, 1 H), 7,98 (d, J = 8,66 Гц, 1 H), 7,53 - 7,59 (m, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 1 H), 5,31 - 6,78 (m, 1 H), 4,99 - 5,09 (m, 1 H), 4,83 - 4,98 (m, 1 H), 3,42 - 3,51 (m, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 1,88 - 2,35 (m, 4 H), 1,60 - 1,79 (m, 1 H), 1,45 (m, J = 14,20 Гц, 3 H)
40		<p>«Индазол 3» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)</p>	374,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,09 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,50 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,36 (ddd, J = 8,1, 7,0, 0,7 Гц, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,41-3,56 (m, 2H), 2,84-3,05 (m, 2H), 2,61-2,69 (m, 2H), 2,17-2,30 (m, 1H), 1,96-2,05 (m, 1H), 1,48 (s, 3H)
41		<p>«Индазол 1» (с использованием «Определенного индазола 2» в качестве соединения II)</p>	376	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,11 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 7,98 - 8,10 (m, 3 H), 7,91 (d, J = 8,66 Гц, 1 H), 7,81 - 7,86 (m, 1 H), 7,44 - 7,53 (m, 1 H), 7,33 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 4,71 - 4,85 (m, 1 H), 3,11 - 3,30 (m, 1 H), 2,10 - 2,19 (m, 4 H), 1,97 - 2,08 (m, 2 H), 1,61 - 1,75 (m, 2 H), 1,37 (s, 6 H)

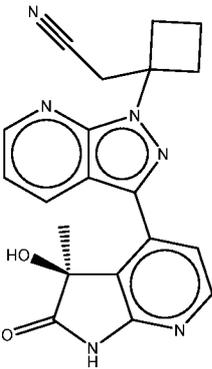
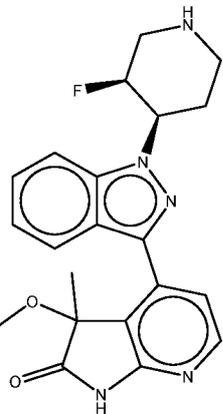
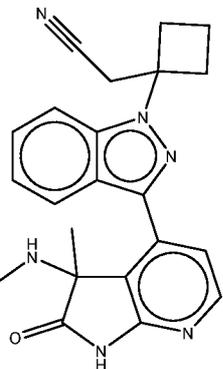
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
42		«Индазол 1» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	432,2	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,13 (s, 1H), 8,62-9,09 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 8,7, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 5,83 (br s, 1H), 5,27-5,37 (m, 1H), 4,32 (br s, 1H), 3,53 (br d, J = 12,3 Гц, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,17-2,37 (m, 4H), 1,50 (s, 3H)
43		«Индазол 2» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1, и «Определенного индазола 1» в качестве соединения II)	430	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) протонированная форма δ 11,11 (s, 1H), 9,01 (br s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 8,27 (d, J = 5,62 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 0,98, 7,83 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,27-7,64 (m, 1H), 5,38-6,19 (m, 1H), 5,20-5,29 (m, 1H), 3,45-3,58 (m, 2H), 3,11-3,20 (m, 2H), 2,25-2,38 (m, 4H), 1,51 (s, 3H)
44		«Индазол 1»	394	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,15 (s, 1H), 8,40 - 9,59 (m, 2H), 8,24 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 7,84 (m, J = 8,30, 4,90 Гц, 2H), 7,48 - 7,62 (m, 1H), 7,31 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 7,09 Гц, 1H), 4,73 - 5,02 (m, 2H), 3,28 - 3,42 (m, 2H), 3,21 (m, J = 12,00 Гц, 1H), 2,76 - 2,99 (m, 1H), 1,83 - 2,06 (m, 2H), 1,68 - 1,82 (m, 2H), 1,29 - 1,45 (m, 6H)
45		«Индазол 3»	374	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,02 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,28 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 8,36 Гц, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 4,90 - 5,41 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 1,33 (s, 6H)

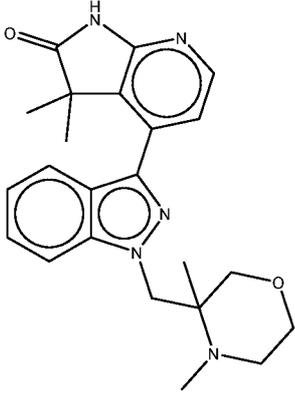
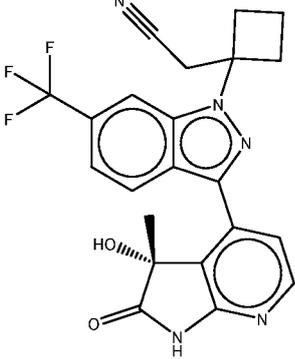
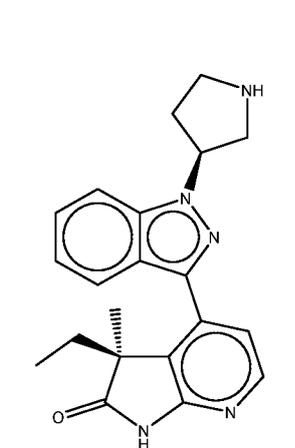
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
46		«Индазол 3»	373	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 11,18 (s, 1H), 9,74 (br s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 8,25 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,07 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,56 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,65 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 7,48 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 4,81-4,88 (m, 2H), 4,61-4,67 (m, 2H), 3,79-3,88 (m, 2H), 1,35 (s, 6H)
47		«Индазол 1» (с использованием соединения II ² , полученного из ОНМе изомера 1)	396	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м. д. 11,09 (s, 1H), 8,57 - 9,23 (m, 2H), 8,27 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 7,95 - 8,11 (m, 1H), 7,78 - 7,90 (m, 1H), 7,52 - 7,60 (m, 1H), 7,46 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,85 - 5,10 (m, 2H), 3,21 - 3,36 (m, 2H), 2,82 - 3,11 (m, 2H), 1,82 - 2,22 (m, 4H), 1,52 (s, 3H)
48		«Индазол 3» (с использованием соединения II ² , полученного из ОНМе изомера 1)	376	^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6): δ м. д. 13,85 (br s, 1H), 8,30 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 8,36 Гц, 1H), 7,67 - 7,75 (m, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 1H), 7,44 - 7,54 (m, 1H), 7,21 - 7,34 (m, 1H), 6,60 (br s, 1H), 5,06 - 5,30 (m, 2H), 4,60 - 4,75 (m, 2H), 3,48 - 3,51 (m, 2H), 1,50 (s, 3H)
49		«Индазол 3» (с использованием соединения II ² , полученного из ОНМе изомера 1)	375	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 11,10 (s, 1H), 9,94 (br s, 1H), 9,44 (br s, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,4, 7,2, 0,9 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 5,17-6,26 (m, 1H), 4,79-4,95 (m, 2H), 4,56-4,67 (m, 2H), 4,28-4,34 (m, 1H), 3,83 (d, J = 3,4 Гц, 2H), 1,51 (s, 3H)

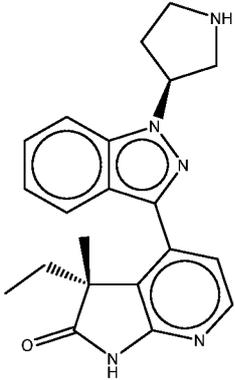
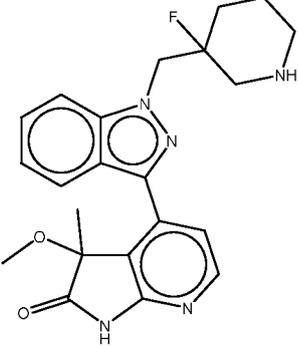
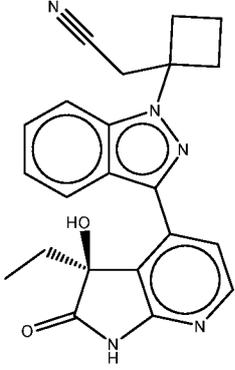
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
50		«Индазол I» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	382	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,12 (s, 1 H), 8,74 - 9,59 (m, 2 H), 8,28 (m, J = 5,40, 4,30 Гц, 1 H), 8,06 - 8,19 (m, 1 H), 7,90 - 7,98 (m, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 1 H), 7,40 (d, J = 7,63 Гц, 1 H), 5,85 - 6,31 (m, 1 H), 5,40 - 5,59 (m, 1 H), 5,22 - 5,38 (m, 1 H), 3,70 - 3,85 (m, 1 H), 3,48 - 3,66 (m, 3 H), 3,17 - 3,28 (m, 1 H), 2,76 - 2,91 (m, 1 H), 2,22 - 2,33 (m, 1 H), 1,42 (s, 3 H)
51		«Индазол I» (с использованием «Определенного индазола 3 в качестве соединения III)	388,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,13 (br s, 1 H), 8,28 (br d, J = 5,14 Гц, 1 H), 8,01 - 8,14 (m, 1 H), 7,66 - 7,76 (m, 1 H), 7,42 - 7,60 (m, 2 H), 7,31 - 7,40 (m, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 3,42 - 3,57 (m, 2 H), 2,56 - 3,06 (m, 4 H), 1,79 - 2,30 (m, 4 H), 0,38 - 0,58 (m, 3 H)
52		«Индазол I»	394	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,15 (s, 1 H), 8,60 - 9,67 (m, 2 H), 8,24 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 7,89 - 7,94 (m, 1 H), 7,84 - 7,89 (m, 1 H), 7,56 (t, J = 7,70 Гц, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 2 H), 5,34 - 5,47 (m, 1 H), 5,17 - 5,34 (m, 1 H), 3,58 - 3,79 (m, 2 H), 3,49 - 3,55 (m, 1 H), 3,19 - 3,25 (m, 1 H), 2,86 - 3,03 (m, 1 H), 2,21 - 2,31 (m, 1 H), 1,57 - 2,15 (m, 2 H), 1,32 - 1,50 (m, 3 H), 0,28 - 0,44 (m, 3 H)

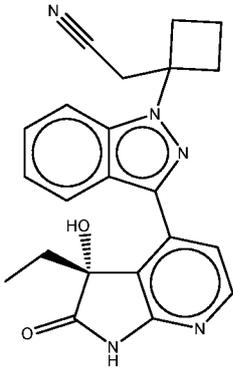
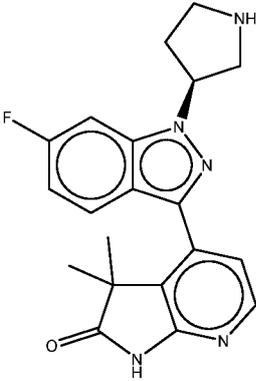
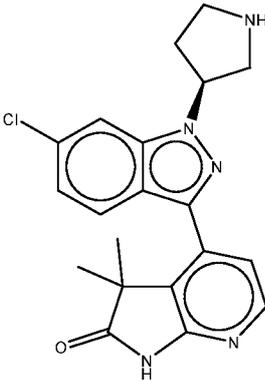
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
53		«Индазол 2»	362	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,20 (s, 1H), 9,32-9,71 (m, 2H), 8,24 (dd, J = 5,4, 1,5 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,56 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 5,5, 1,3 Гц, 1H), 5,73 (quin, J = 6,5 Гц, 1H), 3,80-3,93 (m, 1H), 3,40-3,60 (m, 3H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,33-2,47 (m, 1H), 1,62-1,90 (m, 2H), 1,26-1,43 (m, 3H), 0,31-0,49 (m, 3H)
54		«Индазол 4»	392,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,10 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 4,69 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 3,65 (dt, J = 10,8, 3,8 Гц, 1H), 3,58 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,49 (ddd, J = 10,8, 8,3, 2,9 Гц, 1H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,10 (ddd, J = 12,3, 8,6, 3,2 Гц, 1H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,33 (br s, 1H), 1,36 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 0,94 (s, 3H)
55		«Индазол 5»	422,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,02 (s, 1H), 9,18-9,66 (m, 2H), 8,19 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,65-7,84 (m, 2H), 7,17 (td, J = 9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,10 (dt, J = 12,0, 6,0 Гц, 2H), 3,80-3,97 (m, 3H), 3,40-3,52 (m, 1H), 3,23-3,34 (m, 1H), 2,66-2,93 (m, 2H), 2,10-2,28 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 4H), 1,60 (br d, J = 2,7 Гц, 2H)

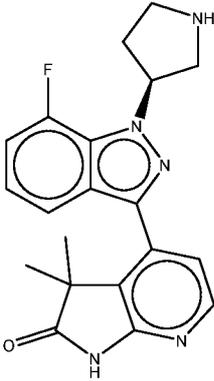
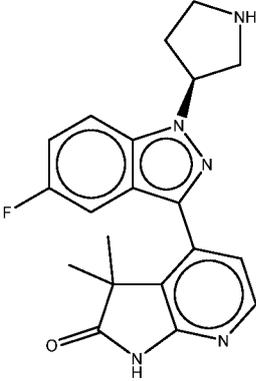
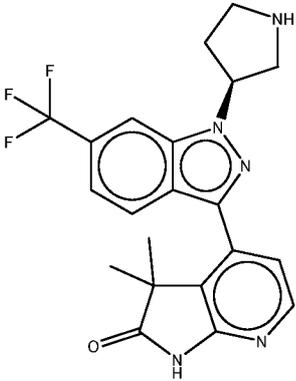
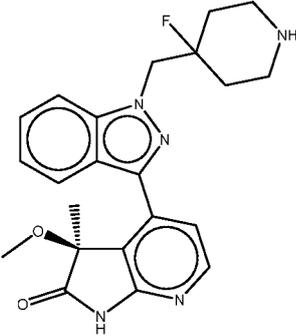
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+N	ЯМР
56		«Индазол 1»	396,1	^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ м. д. 11,15 (m, J = 8,40 Гц, 1 H), 8,70 - 9,62 (m, 2 H), 8,29 (dd, J = 5,43, 3,81 Гц, 1 H), 8,06 - 8,20 (m, 1 H), 7,91 - 7,98 (m, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,49 - 7,60 (m, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 1 H), 5,72 - 6,51 (m, 1 H), 5,39 - 5,61 (m, 1 H), 5,20 - 5,38 (m, 1 H), 3,73 - 3,85 (m, 1 H), 3,59 - 3,66 (m, 2 H), 3,18 - 3,32 (m, 1 H), 2,71 - 2,89 (m, 1 H), 2,16 - 2,29 (m, 1 H), 1,78 - 1,99 (m, 2 H), 0,37 - 0,49 (m, 3 H)
57		«Индазол 3»	388,1	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 11,30 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 3,43 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 2,90-3,05 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,62 (tt, J = 8,0, 3,9 Гц, 2H), 2,14-2,28 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 1H), 1,59 (s, 3H)
58		«Индазол 3» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	392	^1H -ЯМР (хлороформ- d , 500 МГц): δ (м. д.) 8,34 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,18 (br s, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,30- 7,36 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,13-3,23 (m, 2H), 2,95-3,13 (m, 2H), 2,67-2,79 (m, 2H), 2,07-2,24 (m, 2H), 1,58 (s, 3H)
59		«Индазол 3» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	392	^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6): δ м. д. 11,09 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 8,05 - 8,11 (m, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 1 H), 7,44 (d, J = 5,58 Гц, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 3,51 (s, 2 H), 2,81 - 3,01 (m, 2 H), 2,59 - 2,67 (m, 2 H), 1,93 - 2,27 (m, 2 H), 1,47 (s, 3 H)

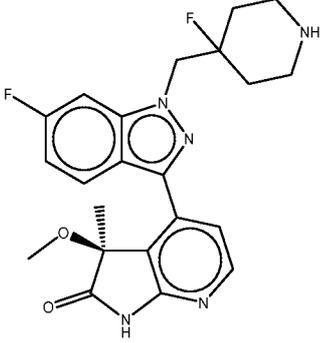
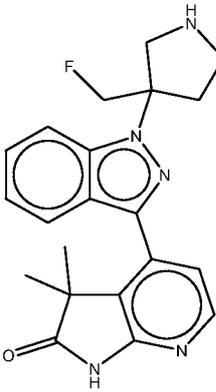
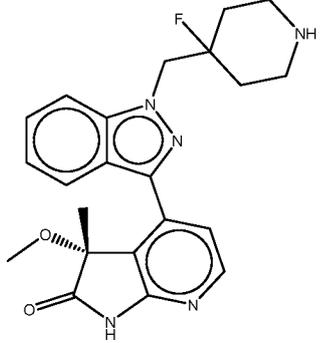
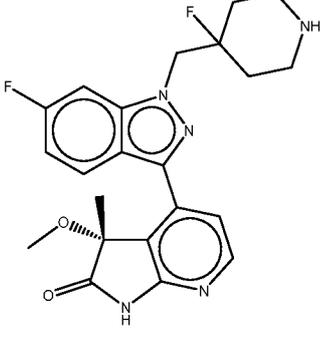
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
60		«Индазол 3» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	375,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,68 (dd, J = 1,47, 4,40 Гц, 1H), 8,55 (dd, J = 1,47, 8,22 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 5,58 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 4,40, 8,22 Гц, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,56-3,65 (m, 2H), 2,97-3,15 (m, 2H), 2,53-2,62 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,50 (s, 3H)
61		«Индазол 1»	396	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,32 (s, 1H), 9,28-9,59 (m, 1H), 8,76-9,10 (m, 1H), 8,29-8,35 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,51-7,61 (m, 1H), 7,26-7,45 (m, 2H), 5,02-5,57 (m, 2H), 3,33-3,81 (m, 3H), 3,17-3,32 (m, 1H), 2,89-3,03 (m, 1H), 2,71-2,87 (m, 3H), 2,15-2,31 (m, 1H), 1,44-1,75 (m, 3H)
62		«Индазол 1» (с использованием «Определенный индазол 3 в качестве соединения III)	387,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,10 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,34 (ddd, J = 8,0, 7,1, 0,6 Гц, 1H), 3,45-3,57 (m, 2H), 2,99 (br s, 1H), 2,86-2,96 (m, 2H), 2,64 (ddd, J = 11,7, 8,1, 3,1 Гц, 2H), 2,17-2,29 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,39 (s, 3H)

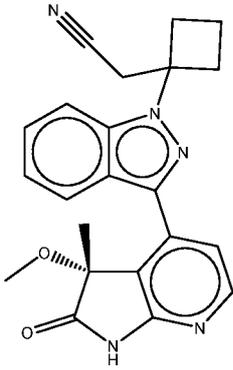
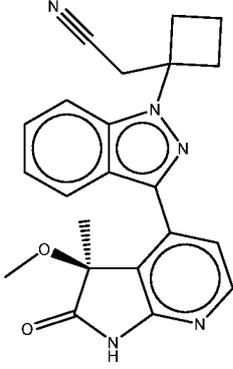
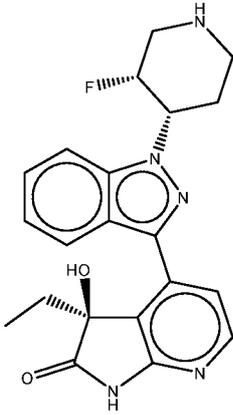
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
63		«Индазол 4»	406	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,39-11,88 (m, 1H), 11,16 (br s, 1H), 8,23 (dd, J = 5,1, 1,7 Гц, 1H), 7,88-8,11 (m, 1H), 7,82 (br t, J = 9,0 Гц, 1H), 7,16-7,71 (m, 3H), 4,72-5,44 (m, 2H), 3,43 (s, 6H), 2,86-3,04 (m, 3H), 1,15-1,62 (m, 9H)
64		«Индазол 3» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 2)	442,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,10 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 5,58 Гц, 1 H), 8,19 - 8,24 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,55 - 7,66 (m, 1 H), 7,41 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 5,77 (s, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 2,69 (m, J = 9,20, 6,10, 3,20 Гц, 4 H), 1,93 - 2,31 (m, 2 H) 1,50 (s, 3 H)
65		«Индазол 2» (с использованием соединения II', полученного из MeEt изомера 1)	362,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,12 (s, 1 H), 8,18 - 8,27 (m, 1 H), 7,85 (d, J = 8,51 Гц, 1 H), 7,79 - 7,83 (m, 1 H), 7,49 (ddd, J = 8,36, 7,04, 1,03 Гц, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 5,33 - 5,43 (m, 1 H), 3,36 - 3,40 (m, 1 H), 3,33 - 3,34 (m, 1 H), 3,08 - 3,16 (m, 1 H), 3,02 - 3,06 (m, 1 H), 2,94 - 3,02 (m, 1 H), 2,14 - 2,36 (m, 2 H), 1,64 - 2,04 (m, 2 H), 1,39 (s, 3 H), 0,32 - 0,44 (m, 3 H)

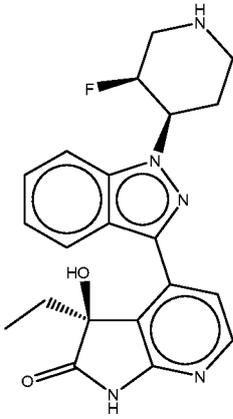
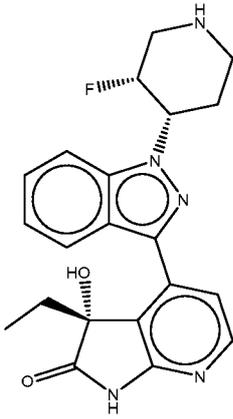
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
66		<p>«Индазол 2» (с использованием соединения II, полученного из MeEt изомера 2)</p>	362,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 11,22 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 7,86 (d, J = 8,51 Гц, 1 H), 7,78 (d, J = 8,22 Гц, 1 H), 7,51 - 7,56 (m, 1 H), 7,27 - 7,31 (m, 1 H), 7,25 - 7,26 (m, 1 H), 5,56 - 5,69 (m, 1 H), 3,70 - 3,77 (m, 1 H), 3,42 - 3,45 (m, 1 H), 3,38 - 3,40 (m, 2 H), 3,29 - 3,30 (m, 1 H), 2,27 - 2,49 (m, 2 H), 1,68 - 1,94 (m, 2 H), 1,30 - 1,33 (m, 3 H), 0,38 - 0,48 (m, 3 H)
67		<p>«Индазол 1»</p>	410,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) δ м. д. 11,34 (d, J = 4,4 Гц, 1 H), 9,26 - 9,52 (m, 1 H), 8,46 - 8,85 (m, 1 H), 8,25 - 8,35 (m, 1 H), 7,72 - 7,91 (m, 2 H), 7,46 - 7,60 (m, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 1 H), 7,21 - 7,31 (m, 1 H), 4,60 - 5,12 (m, 2 H), 3,12 - 3,58 (m, 3 H), 2,65 - 2,91 (m, 4 H), 1,55 - 2,16 (m, 7 H)
68		<p>«Индазол 1» (с использованием «Определенного индазола 3» в качестве соединения III и соединения II, полученного из EtOH изомера 1)</p>	388,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,12 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 5,57 Гц, 1 H), 8,07 - 8,17 (m, 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 1 H), 7,52 - 7,57 (m, 1 H), 7,49 - 7,52 (m, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 3,39 - 3,57 (m, 2 H), 2,57 - 3,05 (m, 4 H), 2,23 (m, J = 11,00 Гц, 1 H), 1,80 - 2,05 (m, 3 H), 0,47 (t, J = 1,00 Гц, 3 H)

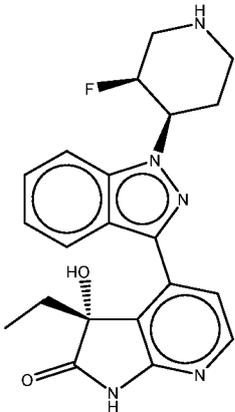
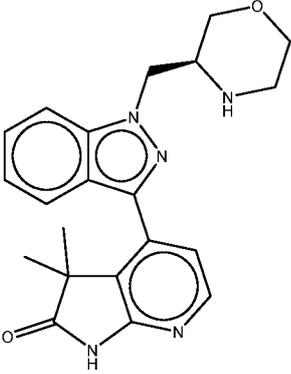
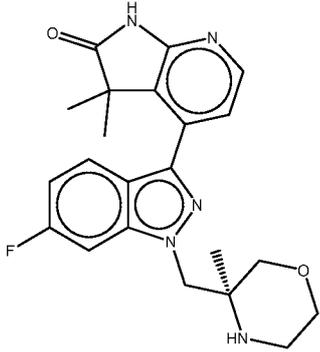
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
69		<p>«Индазол 1» (с использованием «Определенного индазола 3» в качестве соединения III и соединения II', полученного из EtOH изомера 2)</p>	388,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,13 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,62 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 8,31 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,56 Гц, 1H), 7,54 (ddd, J = 0,86, 7,15, 8,38 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 7,36 (t, J = 7,54 Гц, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,44-3,53 (m, 2H), 2,86-3,00 (m, 2H), 2,63 (ddd, J = 3,55, 6,11, 9,17 Гц, 2H), 2,19-2,29 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 2H), 1,83-1,91 (m, 1H), 0,47 (t, J = 7,46 Гц, 3H)
70		«Индазол 2»	366,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,17 (s, 1H), 9,55 (br s, 1H), 9,42 (br s, 1H), 8,23 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,23 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 5,65-5,70 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 3,40-3,58 (m, 3H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,40 (qd, J = 6,58, 12,82 Гц, 1H), 1,23-1,37 (m, 6H)
71		«Индазол 2»	382,0; 383,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,18 (s, 1H), 9,40 (br s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 8,24 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 1,47 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 1,83, 8,68 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 5,71-5,77 (m, 1H), 3,70-3,90 (m, 1H), 3,47-3,66 (m, 2H), 3,40-3,46 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,36-2,43 (m, 1H), 1,17-1,42 (m, 6H)

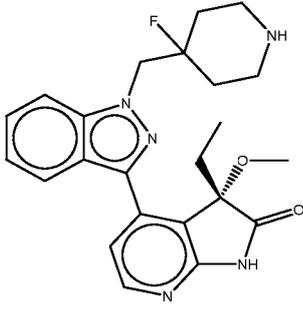
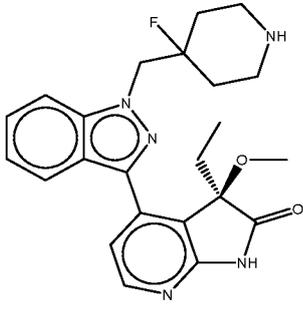
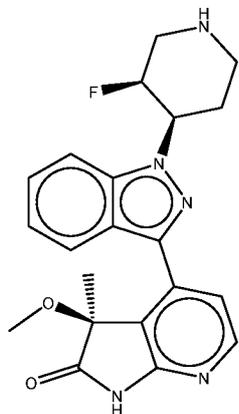
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
72		«Индазол 2»	366	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,19 (s, 1H), 9,19-9,55 (m, 2H), 8,24 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 12,5, 7,6 Гц, 1H), 7,25 (td, J = 7,9, 4,3 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5,70-5,81 (m, 1H), 3,86-3,90 (m, 1H), 3,62 (dq, J = 12,2, 6,1 Гц, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 2,51-2,65 (m, 2H), 1,21-1,35 (m, 6H)
73		«Индазол 2»	366,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,16 (s, 1H), 8,99 - 9,97 (m, 2H), 8,22 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 7,91 - 7,99 (m, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 1H), 5,65 - 6,16 (m, 1H), 3,81 - 3,89 (m, 1H), 3,37 - 3,58 (m, 3H), 2,54 - 2,63 (m, 1H), 2,34 - 2,45 (m, 1H), 1,31 (s, 6H)
74		«Индазол 2»	416,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆ , 300 К) δ (м. д.) = 11,21 (s, 1H), 9,61 - 9,31 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 1,1, 8,7 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,06 - 5,79 (m, 1H), 3,98 - 3,83 (m, 1H), 3,58 - 3,40 (m, 3H), 2,68 - 2,53 (m, 1H), 2,42 (td, J = 6,4, 13,3 Гц, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)
75		«Индазол 1» (с использованием соединения II' , полученного из ОНМе изомера 1)	410,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,32 (s, 1H), 8,55-9,10 (m, 2H), 8,31 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,4, 7,0, 0,9 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H), 4,80-4,95 (m, 2H), 3,21-3,34 (m, 2H), 2,92-3,04 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,86-2,17 (m, 4H), 1,68 (s, 3H)

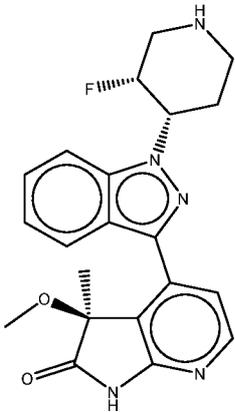
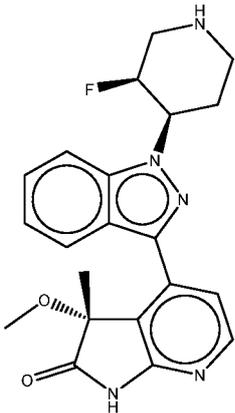
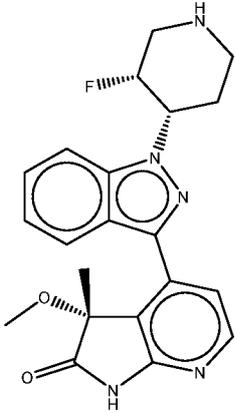
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
76		«Индазол 1» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)	428,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,34 (s, 1H), 8,53-9,00 (m, 2H), 8,31 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 8,9, 5,1 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,15 (td, J = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 4,74-4,98 (m, 2H), 3,22-3,32 (m, 2H), 2,91-3,04 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,86-2,17 (m, 4H), 1,65 (s, 3H)
77		«Индазол 5»	380,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,11 (br s, 1H), 8,22 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,28 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 4,63-4,98 (m, 2H), 3,61 (br s, 2H), 2,81-3,17 (m, 3H), 2,63 (tt, J = 8,5, 4,2 Гц, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H)
78		«Индазол 1» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 2)	410,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,32 (s, 1H), 8,54-9,01 (m, 2H), 8,31 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,9 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,27 (td, J = 7,5, 0,7 Гц, 1H), 4,82-4,98 (m, 2H), 3,24-3,33 (m, 2H), 2,93-3,05 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,85-2,17 (m, 4H), 1,68 (s, 3H)
79		«Индазол 1» (с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 2)	428,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,34 (s, 1H), 8,54-8,97 (m, 2H), 8,31 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 8,9, 5,0 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,15 (td, J = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 4,73-4,99 (m, 2H), 3,23-3,33 (m, 2H), 2,92-3,08 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,84-2,15 (m, 4H), 1,65 (s, 3H)

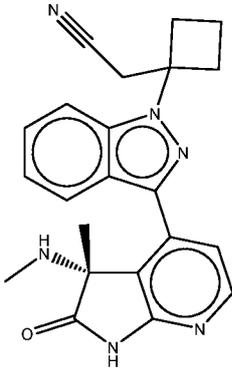
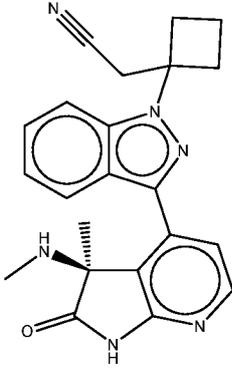
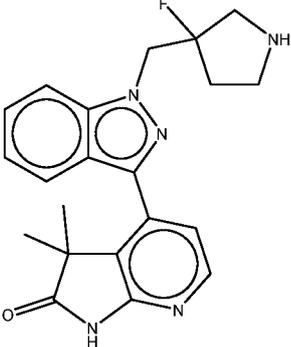
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
80		«Индазол 3» (с использованием соединения II ⁹ , полученного из ОНМе изомера 2)	388,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,29 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,47 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,9 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 2H), 2,90-3,05 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,56-2,67 (m, 2H), 2,15-2,27 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 1H), 1,59 (s, 3H)
81		«Индазол 3» (с использованием соединения II ⁹ , полученного из ОНМе изомера 1)	388,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,29 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,47 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,24-7,33 (m, 1H), 3,39-3,49 (m, 2H), 2,86-3,07 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,14-2,26 (m, 1H), 1,93-2,04 (m, 1H), 1,59 (s, 3H)
82		«Индазол 1» (с использованием соединения II ⁹ , полученного из EtOH изомера 1)	396	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,12 (br s, 1H), 8,28 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,9 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,33-7,42 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,09-5,31 (m, 1H), 4,75-5,02 (m, 1H), 3,12-3,25 (m, 2H), 2,95-3,08 (m, 1H), 2,77 (br t, J = 12,4 Гц, 1H), 2,43-2,49 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,77-1,97 (m, 3H), 0,42 (t, J = 7,6 Гц, 3H)

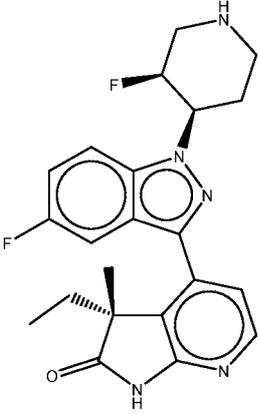
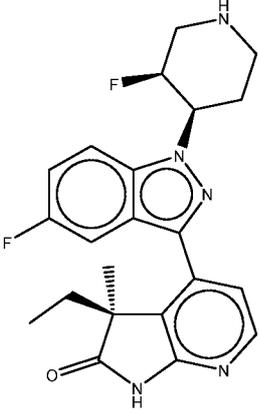
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
83		<p>«Индазол 1» (с использованием соединения II', полученного из EtOH изомера 1)</p>	396,1	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 600 МГц): δ (м. д.) 11,13 (br s, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,9 Гц, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,13-5,27 (m, 1H), 4,77-4,92 (m, 1H), 3,13-3,25 (m, 2H), 2,94-3,07 (m, 1H), 2,79 (br t, J = 12,3 Гц, 1H), 2,50 (dt, J = 3,7, 1,8 Гц, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,89 (br dd, J = 12,2, 2,5 Гц, 1H), 1,83 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 0,43 (t, J = 7,5 Гц, 3H)
84		<p>«Индазол 1» (с использованием соединения II', полученного из EtOH изомера 2)</p>	396,1	^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 600 МГц): δ (м. д.) 11,11 (br d, J = 0,6 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,4, 7,0, 0,9 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,11-5,23 (m, 1H), 4,81-4,97 (m, 1H), 3,12-3,25 (m, 2H), 2,91-3,07 (m, 1H), 2,77 (br t, J = 12,3 Гц, 1H), 2,40-2,49 (m, 1H), 1,97-2,10 (m, 1H), 1,77-1,97 (m, 3H), 0,42 (t, J = 7,6 Гц, 3H)

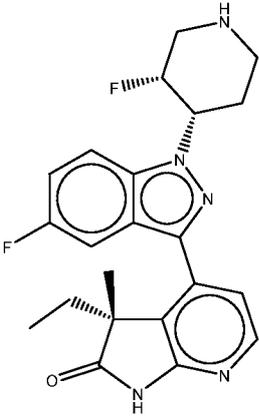
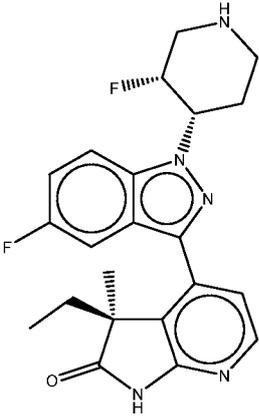
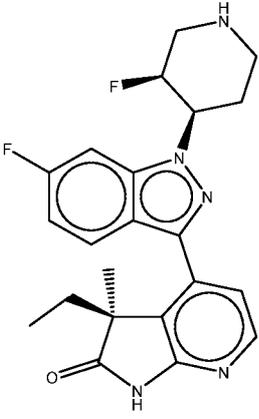
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
85		«Индазол 1» (с использованием соединения II ² , полученного из EtOH изомера 2)	396,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,13 (br s, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,9 Гц, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,08-5,35 (m, 1H), 4,74-4,92 (m, 1H), 3,10-3,24 (m, 2H), 2,90-3,07 (m, 1H), 2,79 (br t, J = 12,5 Гц, 1H), 2,50 (dt, J = 3,7, 1,8 Гц, 1H), 1,89 (br dd, J = 12,5, 2,3 Гц, 1H), 1,83 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 0,43 (t, J = 7,5 Гц, 3H)
86		«Индазол 4»	378,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,10 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,77-7,87 (m, 2H), 7,49 (ddd, J = 8,4, 6,9, 0,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 4,46 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,53-3,73 (m, 2H), 3,38 (td, J = 10,5, 2,4 Гц, 1H), 3,22-3,30 (m, 3H), 2,64-2,93 (m, 2H), 1,36 (d, J = 16,1 Гц, 6H)
87		«Индазол 4»	410,4	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 10,98-11,25 (m, 1H), 8,22 (br d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,77-7,87 (m, 1H), 7,72 (br d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,27 (br s, 1H), 7,06-7,18 (m, 1H), 4,64 (br d, J = 14,9 Гц, 1H), 4,44-4,56 (m, 1H), 3,40-3,73 (m, 4H), 3,03-3,13 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 1H), 2,16-2,42 (m, 1H), 1,35 (br d, J = 1,5 Гц, 6H), 0,95 (br s, 3H)

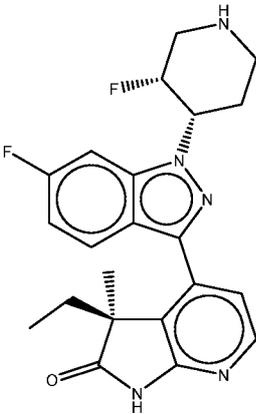
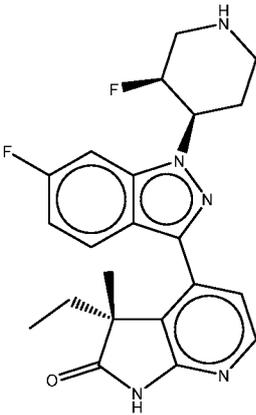
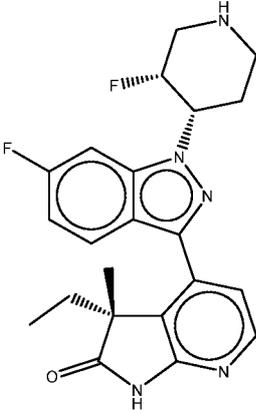
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
88		<p>«Индазол 1» (синтезировали из рацемической смеси и разделяли путем хиральной очистки способом В, ОМе/Еt изомер 1)</p>	424,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,01-11,60 (m, 1H), 8,30 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,67-7,83 (m, 2H), 7,42-7,53 (m, 1H), 7,32 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,24 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4,57-4,84 (m, 2H), 2,61-2,87 (m, 7H), 2,10-2,38 (m, 2H), 1,85-1,99 (m, 1H), 1,49-1,80 (m, 4H), 0,58 (t, J = 7,6 Гц, 3H)
89		<p>«Индазол 1» (синтезировали из рацемической смеси и разделяли путем хиральной очистки способом В, ОМе/Еt изомер 2)</p>	424,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 10,85-11,72 (m, 1H), 8,30 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,76 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 7,47 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,24 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4,58-4,85 (m, 2H), 2,59-2,88 (m, 7H), 2,32 (dd, J = 12,6, 7,7 Гц, 1H), 1,82-2,19 (m, 2H), 1,47-1,81 (m, 4H), 0,58 (t, J = 7,6 Гц, 3H)
90		<p>«Индазол 1»(с использованием соединения II', полученного из ОНМе изомера 1)</p>	396,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,23 (br s, 1H), 8,28 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,02-5,11 (m, 1H), 4,85 (d, J = 51,2 Гц, 1H), 3,13-3,22 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 37,6, 13,2 Гц, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,18 (br s, 1H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,54 (s, 3H)

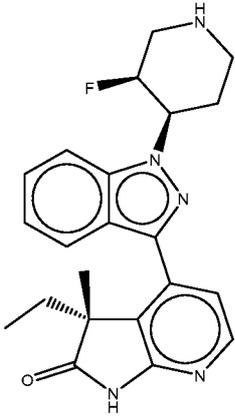
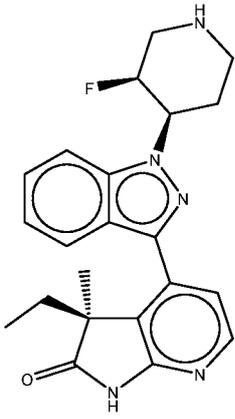
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
91		«Индазол 1»(с использованием соединения II ² , полученного из ОНМе изомера 1)	396,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,25 (br s, 1H), 8,29 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,48 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,27 (ddd, J = 8,0, 7,0, 0,7 Гц, 1H), 5,04-5,14 (m, 1H), 4,86 (d, J = 50,3 Гц, 1H), 3,15-3,22 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 37,7, 14,1 Гц, 1H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,63-2,69 (m, 1H), 2,16 (br s, 1H), 1,89 (br dd, J = 12,3, 3,5 Гц, 1H), 1,73 (s, 3H)
92		«Индазол 1»(с использованием соединения II ² , полученного из ОНМе изомера 2)	396	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,25 (br s, 1H), 8,28 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,02-5,11 (m, 1H), 4,89 (d, J = 50,5 Гц, 1H), 3,15-3,27 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 37,9, 13,9 Гц, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,72-2,78 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,21 (br s, 1H), 1,85-1,91 (m, 1H), 1,54 (s, 3H)
93		«Индазол 1»(с использованием соединения II ² , полученного из ОНМе изомера 2)	396,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,26 (br s, 1H), 8,29 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,27 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,09 (br d, J = 19,8 Гц, 1H), 4,87 (d, J = 50,9 Гц, 1H), 3,15-3,21 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 38,6, 15,3 Гц, 1H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,63-2,69 (m, 1H), 2,15 (br s, 1H), 1,89 (br dd, J = 12,5, 3,5 Гц, 1H), 1,73 (s, 3H)

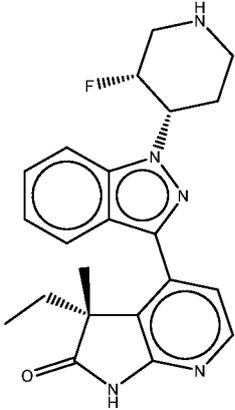
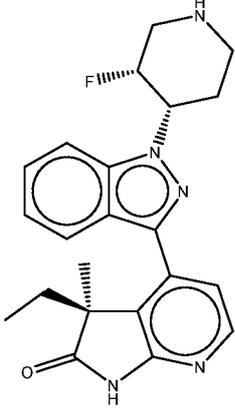
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
94		<p>«Индазол 1» (с использованием «Определенного индазола 3» в качестве соединения III, синтезировали из рацемической смеси и разделяли путем хиральной очистки способом А, NHMe/Me изомер 2)</p>	387,3	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,10 (s, 1 H), 0,00 (d, J = 5,43 Гц, 1 H), 8,04 - 8,10 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 8,51 Гц, 1 H), 7,51 (m, J = 5,40 Гц, 2 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 3,47 - 3,58 (m, 2 H), 2,96 - 3,07 (m, 1 H), 2,86 - 2,95 (m, 2 H), 2,59 - 2,69 (m, 2 H), 1,94 - 2,29 (m, 2 H), 1,88 (s, 3 H), 1,39 (s, 3 H)
95		<p>«Индазол 1» (с использованием «Определенного индазола 3» в качестве соединения III, синтезировали из рацемической смеси и разделяли путем хиральной очистки способом А, NHMe/Me изомер 1)</p>	387,3	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м. д. 11,10 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 5,58 Гц, 1 H), 8,07 (d, J = 8,22 Гц, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 7,44 - 7,58 (m, 2 H), 7,29 - 7,37 (m, 1 H), 3,47 - 3,60 (m, 2 H), 2,96 - 3,06 (m, 1 H), 2,84 - 2,96 (m, 2 H), 2,56 - 2,70 (m, 2 H), 1,96 - 2,29 (m, 2 H), 1,88 (s, 3 H), 1,40 (s, 3 H)
96		«Индазол 2»	380,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,14 (s, 1H), 9,83 - 9,17 (m, 2H), 8,23 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,54 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 5,22 - 5,03 (m, 2H), 3,72 - 3,53 (m, 1H), 3,53 - 3,24 (m, 3H), 2,48 - 2,32 (m, 1H), 2,26 - 2,08 (m, 1H), 1,36 (d, J = 8,3 Гц, 6H)

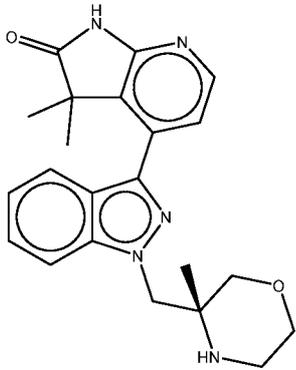
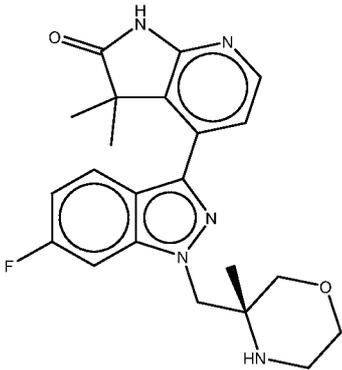
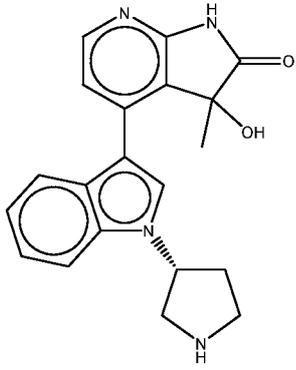
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
97		<p>«Индазол 1» (с использованием соединения II', полученного из MeEt изомера 2)</p>	412,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 10,75-11,39 (m, 1H), 8,21 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,01 (dd, J = 9,2, 4,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,43 (td, J = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 5,06-5,19 (m, 1H), 4,77-4,94 (m, 1H), 3,11-3,26 (m, 2H), 2,92-3,07 (m, 1H), 2,75 (br t, J = 12,5 Гц, 1H), 2,61 (qd, J = 12,3, 3,9 Гц, 1H), 2,28 (br s, 1H), 1,99-2,09 (m, 1H), 1,89 (br d, J = 9,8 Гц, 1H), 1,61-1,71 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 0,34 (t, J = 7,3 Гц, 3H)
98		<p>«Индазол 1» (с использованием соединения II', полученного из MeEt изомера 1)</p>	412,3	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,04-11,93 (m, 1H), 8,21 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 8,00 (dd, J = 4,26, 9,24 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 2,27, 9,17 Гц, 1H), 7,42 (dt, J = 2,35, 9,02 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 5,07-5,16 (m, 1H), 4,77-4,93 (m, 1H), 3,11-3,22 (m, 2H), 2,93-3,04 (m, 1H), 2,75 (br t, J = 12,25 Гц, 1H), 2,60 (dq, J = 4,18, 12,40 Гц, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 1,95-2,42 (m, 1H), 1,88 (br d, J = 9,24 Гц, 1H), 1,61-1,69 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 0,34 (t, J = 7,41 Гц, 3H)

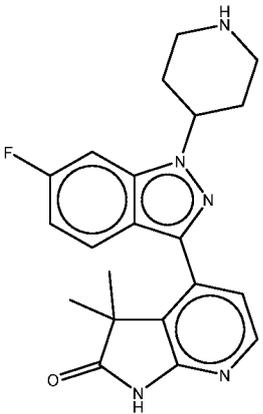
Пример №	Структура	Путь синтеза	M+N	ЯМР
99		<p>«Индазол 1» (с использованием соединения II², полученного из MeEt изомера 2)</p>	412,3	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,21 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 8,00 (dd, J = 4,18, 9,17 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 2,35, 9,24 Гц, 1H), 7,42 (dt, J = 2,42, 9,06 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 5,07-5,17 (m, 1H), 4,77-4,93 (m, 1H), 3,13-3,25 (m, 4H), 2,92-3,04 (m, 1H), 2,75 (br t, J = 12,47 Гц, 1H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,10-2,18 (m, 1H), 1,89 (br d, J = 9,68 Гц, 1H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 0,38 (t, J = 7,41 Гц, 3H)
100		<p>«Индазол 1» (с использованием соединения II², полученного из MeEt изомера 1)</p>	412,3	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,11 (br s, 1H), 8,21 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 8,00 (dd, J = 4,25, 9,10 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 2,27, 9,17 Гц, 1H), 7,42 (dt, J = 2,42, 9,06 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 5,43 Гц, 1H), 5,05-5,17 (m, 1H), 4,73-4,92 (m, 1H), 3,15-3,20 (m, 2H), 2,92-3,06 (m, 1H), 2,75 (br t, J = 12,32 Гц, 1H), 2,52-2,65 (m, 1H), 1,96-2,35 (m, 2H), 1,89 (br d, J = 9,54 Гц, 1H), 1,67-1,74 (m, 1H), 1,34-1,39 (m, 3H), 0,38 (t, J = 7,41 Гц, 3H)
101		<p>«Индазол 1» (с использованием соединения II², полученного из MeEt изомера 1)</p>	412,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 8,22 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,82-7,90 (m, 2H), 7,29 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,15 (td, J = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 4,98-5,10 (m, 1H), 4,77-4,93 (m, 1H), 3,12-3,22 (m, 3H), 2,91-3,06 (m, 2H), 2,69-2,79 (m, 1H), 2,55-2,67 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,87 (br dd, J = 12,5, 2,9 Гц, 1H), 1,64 (dd, J = 13,4, 7,3 Гц, 1H), 1,44 (s, 3H), 0,33 (t, J = 7,5 Гц, 3H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
102		<p>«Индазол 1» (с использованием соединения II², полученного из MeEt изомера 1)</p>	412,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 10,86-11,42 (m, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,80-7,93 (m, 2H), 7,31 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,15 (td, J = 9,1, 2,1 Гц, 1H), 4,96-5,17 (m, 1H), 4,69-4,92 (m, 1H), 3,17 (br d, J = 11,5 Гц, 2H), 2,91-3,06 (m, 1H), 2,70-2,81 (m, 1H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,11 (dd, J = 13,7, 7,1 Гц, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,88 (br dd, J = 12,6, 3,1 Гц, 1H), 1,69 (dd, J = 13,4, 7,3 Гц, 1H), 1,36 (s, 3H), 0,38 (t, J = 7,5 Гц, 3H)
103		<p>«Индазол 1» (с использованием соединения II², полученного из MeEt изомера 2)</p>	412,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 10,83-11,36 (m, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,84-7,89 (m, 2H), 7,31 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,15 (td, J = 9,1, 2,1 Гц, 1H), 4,97-5,11 (m, 1H), 4,84 (d, J = 52,8 Гц, 1H), 3,13-3,22 (m, 2H), 2,91-3,06 (m, 1H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,56-2,66 (m, 1H), 2,30 (br s, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 1H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 0,38 (t, J = 7,5 Гц, 3H)
104		<p>«Индазол 1» (с использованием соединения II², полученного из MeEt изомера 2)</p>	412,3	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 8,22 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,83-7,89 (m, 2H), 7,29 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,98-5,11 (m, 1H), 4,78-4,93 (m, 1H), 3,12-3,23 (m, 3H), 2,93-3,04 (m, 2H), 2,69-2,77 (m, 1H), 2,55-2,67 (m, 1H), 2,00 (dd, J = 13,3, 7,5 Гц, 1H), 1,87 (br dd, J = 12,5, 2,9 Гц, 1H), 1,64 (dd, J = 13,4, 7,3 Гц, 1H), 1,44 (s, 3H), 0,33 (t, J = 7,3 Гц, 3H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
105		<p>«Индазол 1» (с использованием соединения II', полученного из MeEt изомера 2)</p>	394,3	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,11 (br s, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,28 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 5,15 – 5,05 (m, 1H), 4,85 (d, J = 51,2 Гц, 1H), 3,22 – 2,93 (m, 3H), 2,77 (br t, J = 12,3 Гц, 1H), 2,69 – 2,58 (m, 1H), 2,20 – 2,05 (m, 2H), 1,92 – 1,86 (m, 1H), 1,74 – 1,66 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,38 (t, J = 7,4 Гц, 3H)
106		<p>«Индазол 1» (с использованием соединения II', полученного из MeEt изомера 1)</p>	394,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц) δ 11,11 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,32 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,28 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 5,00-5,20 (m, 1H), 4,80-4,90 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,90-3,10 (m, 1H), 2,77 (td, J = 1,0, 12,2 Гц, 1H), 2,65 (qd, J = 4,2, 12,5 Гц, 1H), 2,1-2,3 (m, 1H), 2,03 (spt, J = 7,6 Гц, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,65 (spt, J = 7,3 Гц, 1H), 1,46 (s, 3H), 0,33 (t, J = 7,5 Гц, 3H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
107		<p>«Индазол 1» (с использованием соединения II², полученного из MeEt изомера 2)</p>	394,1	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 600 МГц): δ (м. д.) 11,10 (br s, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,27 (td, J = 7,5, 0,7 Гц, 1H), 5,02-5,19 (m, 1H), 4,74-4,95 (m, 1H), 3,09-3,24 (m, 2H), 3,01 (dd, J = 38,7, 14,7 Гц, 1H), 2,76 (br t, J = 12,5 Гц, 1H), 2,59-2,69 (m, 1H), 2,13 (br dd, J = 4,2, 3,3 Гц, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 1,89 (br dd, J = 12,6, 2,9 Гц, 1H), 1,59-1,70 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 0,33 (t, J = 7,3 Гц, 3H)
108		<p>«Индазол 1» (с использованием соединения II², полученного из MeEt изомера 1)</p>	394,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,22 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,28 (ddd, J = 8,0, 7,0, 0,7 Гц, 1H), 5,16 – 5,05 (m, 1H), 4,85 (d, J = 51,4 Гц, 1H), 3,29 – 3,27 (m, 1H), 3,22 – 3,15 (m, 2H), 3,07 – 2,91 (m, 2H), 2,77 (br t, J = 12,3 Гц, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,89 (br dd, J = 12,3, 2,8 Гц, 1H), 1,75 – 1,66 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,38 (t, J = 7,3 Гц, 3H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+H	ЯМР
109		«Индазол 4»	392,1	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,10 (br s, 1H), 8,21 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,65 (br d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,58 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,52 – 3,46 (m, 1H), 3,29 – 3,26 (m, 1H), 3,13 – 3,07 (m, 1H), 2,74 (br d, J = 13,6 Гц, 1H), 2,38 (s, 1H), 1,36 (s, 6H), 0,96 – 0,91 (m, 3H)
110		«Индазол 4»	410,4	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,13 (br s, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 9,9, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,12 (td, J = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,49 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,60-3,67 (m, 1H), 3,55 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,29-3,30 (m, 1H), 3,08 (ddd, J = 12,3, 8,6, 3,1 Гц, 1H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,21-2,39 (m, 1H), 1,35 (s, 6H), 1,06 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 0,95 (s, 3H)
111		«Индол 1»	349	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 10,97 (s, 1H), 9,49 (br s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 5,6, 2,0 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 7,9, 4,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 1H), 5,42 (dt, J = 19,1, 7,2 Гц, 1H), 3,99 (br s, 2H), 3,18-3,60 (m, 4H), 2,53-2,65 (m, 1H), 2,27-2,42 (m, 1H), 1,27 (s, 1,5H), 1,24 (s, 1,5H)

Пример №	Структура	Путь синтеза	M+N	ЯМР
112		«Индазол 1»	380	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 500 МГц): δ (м. д.) 11,16 (s, 1H), 8,66-9,16 (m, 2H), 8,23 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 9,8, 2,2 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,16 (td, J = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (tt, J = 11,4, 3,9 Гц, 1H), 4,02 (br s, 2H), 3,51 (br d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,06-3,21 (m, 2H), 2,28-2,39 (m, 2H), 2,21 (br d, J = 12,2 Гц, 2H), 1,36 (s, 6H)

Активность РКС-тета, пролекарства и метаболиты соединений

РКС-тета селективно экспрессируется Т-лимфоцитами и играет важную роль в запускаемой Т-клеточным рецептором (TCR) активации зрелых Т-клеток и последующем высвобождении цитокинов, таких как IL-2, и пролиферации Т-клеток (Isakov and Altman, *Annu. Rev. Immunol.*, 2002, 20, 761-94). Поэтому, снижение уровней IL-2 служит признаком целевого ответа, который мог бы обеспечивать лечение описанных в настоящем документе заболеваний и нарушений, таких как аутоиммунное и онкологическое заболевание.

По причине ее вовлеченности в активации Т-клеток, селективное ингибирование РКС-тета может ослаблять причиняющее вред воспаление, опосредованное Th17 клетками (опосредует аутоиммунные заболевания) или Th2 клетками (вызывает аллергии) (Madouri et al, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 139 (5): 2007, pp 1650–1666) без снижения способности Т-клеток избавляться от инфицированных вирусами клеток. Ингибиторы могли бы применяться при опосредованных Т-клетками адаптивных иммунных ответах. Ингибирование РКС-тета оказывает негативное регуляторное воздействие на факторы транскрипции (NF-κB, NF-AT) и приводит к сниженной продукции IL-2. Было отмечено, что животные без РКС-тета устойчивы к некоторым аутоиммунным заболеваниям (Zanin-Zhorov et al., *Trends in Immunology*. 2011, 32(8): 358–363). Поэтому, РКС-тета представляет собой интересную мишень для потенциальных способов терапии злокачественных опухолей и аутоиммунных заболеваний.

Исследования на дефицитных по РКС-тета мышах продемонстрировали, что тогда как противовирусные ответы независимы от активности РКС-тета, Т-клеточные ответы, ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями, являются РКС-тета-зависимыми

(Jimenez et al., J. Med. Chem. 2013, 56(5) pp 1799-1810). Поэтому считается, что эффективное и селективное ингибирование РКС-тета блокирует аутоиммунные Т-клеточные ответы без ущерба антивирусному иммунитету. Тем не менее, сходство изоформ РКС, в частности РКС-дельта, и селективность в сравнении с другими протеинкиназами является стимулом для разработки пригодного для клинического применения ингибитора РКС.

С целью снятия подобных вопросов, в аспектах и вариантах осуществления соединения (или «действующие вещества») согласно настоящему раскрытию могут предпочтительно обеспечивать эффективное и селективное (более чем с 5-кратной, предпочтительно более чем с 20-кратной, селективностью по результатам оценки соответствующего параметра, такого как IC_{50} , в соответствующем методе анализа) ингибирование РКС-тета относительно других изоформ РКС, таких как РКС-дельта, и других киназ.

Действующие вещества или соединения согласно настоящему изобретению могут быть предоставлены в виде пролекарств соединений согласно настоящему изобретению.

Термин «действующее вещество» обычно используется для обозначения соединения согласно настоящему изобретению, которое характеризуется ингибирующей активностью в отношении РКС-тета; в особенности в физиологических условиях. Тем не менее, действующее вещество часто бывает трудно вводить или доставлять в соответствующий физиологический сайт, например, по причине растворимости, периода полураспада или многих других химических или биологических причин. Поэтому, для преодоления физико-химических, биологических или других барьеров эффективности и/или токсичности лекарственного средства известно применение «пролекарств» действующего вещества. Более того, стратегия пролекарств может применяться для повышения селективности лекарств в отношении их намеченной цели. Поэтому, в соответствии с настоящим раскрытием пролекарства могут быть полезны для нацеливания действующего вещества на представляющие интерес биологические локации, успешно минуя, например, желудок (или легкие), где по причине местного ингибирования активности РКС-тета могут проявляться неприятные побочные эффекты.

Действующее вещество может быть сформировано из соединения или пролекарства согласно настоящему изобретению путем метаболизма лекарства *in vivo* и/или путем химического или ферментативного расщепления пролекарства *in vivo*. Обычно, пролекарство может представлять собой фармакологически неактивное соединение, которое требует химической или ферментативной трансформации, чтобы стать эффективным действующим веществом внутри организма, в котором оно, как

предусмотрено, характеризуется своим терапевтическим эффектом. С другой стороны, поскольку согласно некоторым вариантам осуществления пролекарство может обладать очень близким структурным сходством с действующим веществом, в некоторых таких вариантах осуществления пролекарство также может характеризоваться активностью в отношении мишени РКС-тета. В частности, это может происходить в том случае, когда действующее вещество образуется из пролекарства соединения согласно настоящему изобретению путем метаболизма или незначительной химической трансформации, так что метаболит тесно связан с исходным соединением/пролекарством. Соответственно, пролекарства согласно настоящему изобретению могут быть активными ингибиторами РКС-тета. Однако подходяще, такие пролекарства могут характеризоваться более низкой ингибирующей активностью в отношении РКС-тета, чем лекарственное средство/действующее вещество, которое получено из пролекарства согласно настоящему изобретению.

С другой стороны, если терапевтический эффект обусловлен высвобождением действующего вещества из более крупного химического компонента, то потенциально активное вещество/соединение/лекарственное средство могут иметь значительные структурные различия по сравнению с пролекарством, из которого оно было получено. В таких случаях пролекарство может эффективно «маскировать» форму(ы) действующего вещества, и в таких случаях пролекарство может быть полностью (или по существу) неактивным в физиологических условиях.

Лекарственные формы, медикаменты и фармацевтические препараты

Соединения, молекулы или вещества согласно настоящему изобретению можно использовать для лечения (например, излечения, облегчения или предупреждения) одного или нескольких заболеваний, инфекций или нарушений. Поэтому, в соответствии с настоящим раскрытием соединения и молекулы могут быть выпускаются в виде лекарственных средств или могут быть заключены или включены в состав фармацевтических композиций.

Молекулы, соединения и композиции согласно настоящему раскрытию могут вводиться любым удобным путем, например, способы введения включают в себя внутрикожный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный, пероральный, сублингвальный, интраназальный, интравагинальный, чрескожный, ректальный, путем ингаляции или местно на кожу. Также известно, что системы доставки включают в себя, например, заключение в липосомы, микрогели, микрочастицы, микрокапсулы, капсулы и т. д. Также предполагается применение любой другой подходящей системы доставки, известной в

данной области техники. Введение может быть системным или местным. Способ введения может быть оставлен на усмотрение практикующего врача.

Вводимая дозировка, безусловно, будет варьировать в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические свойства конкретного действующего вещества; выбранный способ и путь введения; возраст, состояние здоровья и вес реципиента; характер подлежащего лечению заболевания или нарушения; степень выраженности симптомов; любые одновременные или сопутствующие виды лечения; частота лечения; и желаемый эффект. В общем, можно ожидать, что суточная доза действующего вещества составляет приблизительно от 0,001 приблизительно до 1000 мг/кг массы тела. Для некоторых применений дозировка может подходяще находиться в диапазоне приблизительно от 0,01 приблизительно до 100 мг/кг; приблизительно от 0,1 приблизительно до 25 мг/кг или приблизительно от 0,5 до 10 мг/кг.

В зависимости от известных факторов, таких как факторы, отмеченные выше, необходимая доза действующего вещества может вводиться в виде разовой суточной дозы, или общая суточная доза может вводиться в виде разделенных доз, например, два, три или четыре раза в сутки. Подходяще, режим терапевтического лечения согласно настоящему раскрытию разработан для разовой суточной дозы или для суточной дозы, разделенной на две дозы.

Подходящие для введения лекарственные формы фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению, могут содержать приблизительно от 1 мг приблизительно до 2000 мг действующего ингредиента на единицу. Обычно суточная доза соединений может составлять по меньшей мере приблизительно 10 мг и как максимум приблизительно 1500 мг на дозу для человека; например, приблизительно от 25 до 1250 мг или подходяще приблизительно от 50 до 1000 мг. Обычно, суточная дозировка соединений может составлять как максимум приблизительно 1000 мг. В таких композициях соединение согласно изобретению обычно присутствует в количестве, составляющем приблизительно 0,5-95% по массе в расчете на общую массу композиции.

Подразумевается, что «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» описывает количество соединения или композиции согласно настоящему изобретению, которое эффективно при излечении, ингибировании, облегчении, уменьшении или предупреждении побочных эффектов заболеваний или нарушений, подлежащих лечению, или количество, необходимое для достижения физиологического или биохимически определяемого эффекта. Поэтому, в эффективном количестве соединение или вещество способны оказывать желаемый терапевтический, улучшающий, ингибирующий или предупреждающий эффект в отношении заболевания

или нарушения. Полезно, что эффективное количество соединения или композиции согласно настоящему изобретению может оказывать эффект ингибирования РКС-тета. Заболевания или нарушения, при которых может быть полезно ингибирование РКС-тета, включают в себя, например, аутоиммунные нарушения, воспалительные заболевания, рак и/или онкологические заболевания, такие как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, псориаз, синдром Шегрена и системную красную волчанку или васкулитные состояния, злокачественную опухоль гемопоэтического происхождения или солидные опухоли, включая хронический миелолейкоз, миелолейкоз, неходжкинскую лимфому и другие В-клеточные лимфомы.

Для терапевтических применений эффективное количество или терапевтически эффективное количество соединения/действующего вещества согласно настоящему изобретению может составлять в крови субъекта по меньшей мере приблизительно 50 нМ или по меньшей мере приблизительно 100 нМ; обычно по меньшей мере приблизительно 200 нМ или по меньшей мере приблизительно 300 нМ. Эффективное количество или терапевтически эффективное количество может составлять в крови субъекта как максимум приблизительно 5 мкМ, как максимум приблизительно 3 мкМ, подходяще как максимум приблизительно 2 мкМ и обычно как максимум приблизительно 1 мкМ. Например, терапевтически эффективное количество может составлять как максимум приблизительно 500 нМ, например, приблизительно от 100 до 500 нМ. В некоторых вариантах осуществления количество терапевтического соединения измеряют в сыворотке субъекта, а потому вышеуказанные концентрации в сыворотке могут быть применимы к концентрации соединений согласно настоящему изобретению.

При введении субъекту соединение согласно настоящему раскрытию подходяще вводить в качестве компонента композиции, которая содержит фармацевтически приемлемый носитель или несущую среду. Один или несколько дополнительных фармацевтически приемлемых носителей (таких как разбавители, адъюванты, вспомогательные вещества или несущие среды) могут быть объединены с соединением согласно настоящему раскрытию в фармацевтической композиции. Подходящие фармацевтические носители описаны в документе E.W. Martin, *"Remington's Pharmaceutical Sciences"*. Фармацевтические составы и композиции согласно настоящему раскрытию составлены в соответствии с нормативными стандартами и в соответствии с выбранным путем введения.

Приемлемые фармацевтические несущие среды могут представлять собой жидкости, такие как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло,

минеральное масло, кунжутное масло, и т. п. Фармацевтическими несущими средами могут являться физиологический раствор, камедь акации, желатин, крахмальная паста, тальк, кератин, коллоидный диоксид кремния, мочеви́на, и т. п. Кроме того, могут использоваться вспомогательные, стабилизирующие, загущающие, смазывающие и окрашивающие вещества. При введении субъекту фармацевтически приемлемые несущие среды обычно являются стерильными. Вода является подходящей несущей средой, когда соединение подлежит вводить внутривенно. В качестве жидких несущих сред также можно использовать солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина, особенно для инъекционных растворов. Подходящие фармацевтические несущие среды также включают в себя вспомогательные вещества, такие как крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, мука, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, обезжиренное сухое молоко, глицерин, пропиленгликоль, вода, этанол и т. п. При желании, композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать незначительные количества смачивающих или эмульгирующих агентов или буферных агентов.

Лекарственные средства и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут принимать форму растворов, суспензий, эмульсии, таблеток, пилюль, гранул, порошков, гелей, капсул (например, капсул, содержащих жидкости или порошки), составов с модифицированным высвобождением (таких как составы с медленным или замедленным высвобождением), суппозиторий, эмульсий, аэрозолей, спреев, суспензий или любых других форм, подходящих для применения. Другие примеры подходящих фармацевтических несущих сред описаны в документе Remington's Pharmaceutical Sciences, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, Pa., 19th ed., 1995, см., например, стр. 1447-1676.

Подходящие, терапевтические композиции или лекарственные средства согласно настоящему изобретению составляются в соответствии с рутинными методиками в виде фармацевтической композиции, адаптированной для перорального введения (более подходяще для человека). Композиции для пероральной доставки могут находиться в форме, например, таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, гранул, порошков, эмульсий, капсул, сиропов или эликсиров. Таким образом, согласно одному варианту осуществления фармацевтически приемлемая несущая среда представляет собой капсулу, таблетку или пилюлю.

Перорально вводимые композиции могут содержать одно или несколько средств, например, подсластители, такие как фруктоза, аспартам или сахарин; ароматизаторы, такие как мята перечная, масло грушанки или вишня; красители; и консерванты для

получения фармацевтически привлекательного препарата. Если композиция находится в форме таблетки или пилюли, то композиции могут быть снабжены покрытием для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, чтобы обеспечить замедленное высвобождение действующего вещества в течение увеличенного периода времени. Мембраны с избирательной проницаемостью, окружающие осмотически активное ведущее соединение, также подходят для перорально вводимых композиций. В указанных дозированных формах жидкость из среды, окружающей капсулу, впитывается ведущим соединением, которое набухает, вытесняя вещество или композицию вещества через отверстие. Указанные лекарственные формы могут по существу обеспечивать профиль доставки нулевого порядка в отличие от пикообразных профилей у составов с немедленным высвобождением. Также можно использовать вещество-замедлитель, такое как моностеарат глицерина или стеарат глицерина. Пероральные композиции могут включать в себя стандартные носители, такие как маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, целлюлоза, карбонат магния, и т. д. Указанные носители предпочтительно характеризуются фармацевтической степенью чистоты. Для пероральных составов местом высвобождения может являться желудок, тонкий кишечник (двенадцатиперстная кишка, тощая или подвздошная кишка) или толстый кишечник. Специалист в данной области техники способен приготовить составы, которые не растворяются в желудке, но высвобождают вещество в двенадцатиперстной кишке или в другом отделе кишечника. Подходяще, такое высвобождение позволит избежать вредного воздействия среды желудка либо путем защиты соединения (или композиции), либо путем высвобождения соединения (или композиции) за пределами среды желудка, например, в кишечнике. Для обеспечения полной устойчивости в желудке было бы необходимо покрытие, непроницаемое по меньшей мере до pH 5,0. Примерами наиболее распространенных инертных ингредиентов, которые используются в качестве энтеросолюбильных покрытий, являются тримеллитат-ацетат целлюлозы (САТ), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР), НРМСР 50, НРМСР 55, поливинилацетатфталат (PVAP), Eudragit L30D, Aquateric, ацетатфталат целлюлозы (САР), Eudragit L, Eudragit S и Shellac, которые могут использоваться в качестве смешанных пленок.

Хотя может быть выигрышно предоставлять терапевтические композиции и/или соединения согласно настоящему раскрытию в форме, подходящей для перорального введения, например, для улучшения соблюдения пациентом режима лечения и для простоты введения, согласно некоторым вариантам осуществления соединения или композиции согласно настоящему раскрытию могут вызывать нежелательные побочные

эффекты, такие как кишечное воспаление, которые могут привести к преждевременному прекращению терапевтического режима лечения. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления режим терапевтического лечения адаптирован с учетом «лечебных каникул», т. е. одного или нескольких дней без приема. Например, схемы лечения и способы терапии согласно настоящему раскрытию могут включать в себя повторяющийся процесс, включающий в себя введение терапевтической композиции или соединения в течение нескольких дней подряд, а затем перерыв в лечении на один или несколько дней подряд. Например, схема лечения согласно настоящему раскрытию может включать в себя повторяющийся цикл введения терапевтической композиции или соединения в течение от 1 до 49 дней подряд, от 2 до 42 дней, от 3 до 35 дней, от 4 до 28 дней, от 5 до 21 дней, от 6 до 14 дней или от 7 до 10 дней; а затем лечебный отпуск продолжительностью от 1 до 14 дней подряд, от 1 до 12 дней, от 1 до 10 дней или от 1 до 7 дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней).

Для способствования растворению терапевтического средства в водной среде, в качестве смачивающего агента может быть добавлено поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества могут включать в себя анионные детергенты, такие как лаурилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия и диоктилсульфонат натрия. Катионные детергенты могут использоваться и включают в себя хлорид бензалкония или хлорид бензетония. Потенциальные неионогенные детергенты, которые могут быть включены в состав в качестве поверхностно-активных веществ, включают в себя: лауромакрогол 400, полиоксил 40 стеарат, полиоксиэтилен гидрогенизированное касторовое масло 10, 50 и 60, моностеарат глицерина, полисорбат 20, 40, 60, 65 и 80, сложный эфир сахарозы и жирных кислот, метилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу. В случае использования, указанные поверхностно-активные вещества могут присутствовать в составе соединения или производного либо по отдельности, либо в виде смеси в различных соотношениях.

Обычно композиции для внутривенного введения содержат стерильный изотонический водный буфер. При необходимости композиции также могут включать в себя солюбилизующий агент.

Другим подходящим путем введения терапевтических композиций согласно настоящему раскрытию является пульмонарная или назальная доставка.

Для усиления поглощения клетками терапевтического средства согласно настоящему изобретению могут быть включены добавки, такие как жирные кислоты, олеиновая кислота, линолевая кислота и линоленовая кислота.

Терапевтические средства согласно настоящему изобретению также могут быть включены в композиции для местного нанесения на кожу субъекта.

Если настоящее изобретение предоставляет более одного действующего соединения/вещества для применения в комбинации, то как правило вещества могут быть составлены по отдельности или в единой дозированной форме, в зависимости от предписанного режима введения, наиболее подходящего для каждого из рассматриваемых веществ. Если терапевтические средства составлены по отдельности, то фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут использоваться в режиме лечения, предусматривающем одновременное, раздельное или последовательное введение с одним или несколькими другими терапевтическими средствами. Другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) может(гут) содержать соединение согласно настоящему изобретению или терапевтическое средство, известное в данной области техники.

Соединения и/или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены и пригодны для введения в центральную нервную систему (ЦНС) и/или для преодоления гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Далее изобретение будет описано посредством последующих неограничивающих примеров.

Примеры

Материалы и методы

Подготовка образца: Порошковые вещества солибилизовали в DMSO-d₆, энергично перемешивали на вортексе до получения прозрачного раствора и для получения данных переносили в ампулу для ЯМР-спектроскопии.

ЯМР-спектроскопия:

Измерения методом жидкостной ЯМР-спектроскопии проводили на ЯМР-спектрометре (600 МГц, 14,1 Т) Bruker Avance III (600 МГц для ¹H, 151 МГц для ¹³C) с использованием 5 мм криодатчика CP-TCI ¹H,¹⁵N,¹³C для тройного ЯМР (Bruker Biospin, Germany).

Измерения методом жидкостной ЯМР-спектроскопии проводили на ЯМР-спектрометре (500 МГц, 11,75 Т) Bruker Avance I (500 МГц для ¹H, 125 МГц для ¹³C) с использованием 5 мм датчика Dual Resonance BBI (Bruker Biospin, Germany).

Измерения методом жидкостной ЯМР-спектроскопии проводили на ЯМР-спектрометре (400 МГц, 9,4 Т) Bruker Avance NEO (400 МГц для ¹H, 100 МГц для ¹³C) с использованием 5 мм датчика SEI (Bruker Biospin, Germany).

Все измерения, выполненные с целью интерпретации данных резонанса и установления структуры продуктов (1D ¹H, 2D ¹H-¹H-COSY, 2D ¹H-¹H-ROESY, 2D ¹H-¹³C-

HSQC, 2D ^1H - ^{13}C -HMBC), проводили при 300 К. Химические сдвиги ^1H приводили в δ (м. д.) в виде s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), dd (двойной дублет), m (мультиплет) или br s (уширенный синглет)

ЖХМС хроматография:

ЖХ/МС-хроматографию регистрировали с использованием следующих приборов:

- Waters HPLC: Alliance 2695, UV: PDA 996, MS: ZQ (simple Quad) ZQ2
- Waters UPLC: Acquity, UV: Acquity PDA, MS: QDa
- Waters UPLC: Acquity, UV: Acquity TUV, MS: QDa
- Waters UPLC: Acquity, UV: Acquity PDA, MS: QDa, ELSD

Прибор тестировали с использованием колонки Gemini NX-C18 Phenomenex (30×2 мм) 3 мкм для Waters HPLC или колонки CSH C18 Waters ($50 \times 2,1$ мм), 1,7 мкм для UPLC Waters. Для каждой из них использовалась следующая комбинация элюентов: H_2O + 0,05% TFA (об./ об.) и ACN + 0,035% TFA (об./ об.) и электрораспыление положительно заряженных ионов ES^+ в качестве режима ионизации. УФ-детекцию проводили при 220 и 254 нм.

Температуры приведены в градусах Цельсия ($^{\circ}\text{C}$). Реагенты, использованные в приведенных ниже примерах, могут быть приобретены из коммерческих источников или могут быть получены из коммерчески доступных исходных веществ, как представлено в настоящем документе или способами, известными из уровня техники. Все соединения согласно настоящему изобретению синтезировали в соответствии с Примерами, описанными в настоящем документе. Развитие реакций, описанных в настоящем документе, в соответствующих случаях сопровождали проведением, например, LC, GC или TLC, и, как очевидно специалисту в данной области техники, продолжительность и температуру реакции могли быть скорректированы соответствующим образом.

Хиральная очистка:

Способ А:

Прибор: Waters Prep SFC80

Неподвижная фаза: Chiralpak IC 5 мкм, 250×20 мм

Подвижная фаза: $\text{CO}_2/(\text{EtOH} + 0,5\% \text{IPAm})$ 80/20

Скорость потока: 50 мл/мин

УФ-детекция: 210 нм

Температура: 40°C

Давление: 100 бар

Способ В:

Прибор: Waters Prep SFC80;

Неподвижная фаза: Chiralcel OJ-H 5 мкм, 250 × 20 мм

Подвижная фаза: CO₂/(EtOH + 0,5% IPAm) 70/30

Скорость потока: 50 мл/мин

УФ-детекция: $\lambda = 254$ нм

Температура: 40°C - Давление: 100 бар

Сокращения

В дополнение к приведенным выше определениям, в представленных выше схемах синтеза и представленных ниже Примерах использованы следующие сокращения. Если сокращение, использованное в настоящем документе, не определено, то оно характеризуется своим общепринятым значением:

Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
BH ₃	боран
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
B(OiPr) ₃	триизопропилборат
CMBP	цианометилентрибутилфосфоран
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
DAST	трифторид диэтиламиносеры
DBU	1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен
DCM	дихлорметан
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
Et	этил
EtOAc	этилацетат
Et ₃ N	триэтиламин
EtOH	этанол
Et ₂ O	диэтиловый эфир
ч	час
H ₂ O	вода
HCl	хлористоводородная кислота
iPrOH	изопропанол
K ₃ PO ₄	фосфат калия

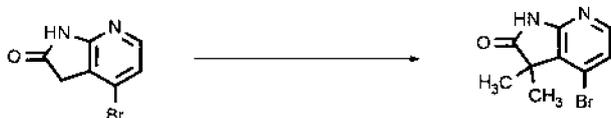
KOAc	ацетат калия
KOH	гидроксид калия
мин	минуты
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeO или OMe	метокси
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
MS	масс-спектрометрия
Ms	мезил
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
nBuLi	<i>n</i> -бутиллитий
NBS	N-бромсукцинимид
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ HCO ₃	гидрокарбонат аммония
Pd(PPh ₃) ₄	тетраakis(трифенилфосфин)палладий
Pd(dppf)Cl ₂	бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
Pd/C	палладированный уголь
Ph	фенил
к. т.	комнатная температура (18 – 22°C)
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBDPSCl	<i>трет</i> -бутилхлордифенилсилан
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
XPhos	дициклогексил[2',4',6'-трис(пропан-2-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфан

Пример 1 – Пути химического синтеза

Остовы

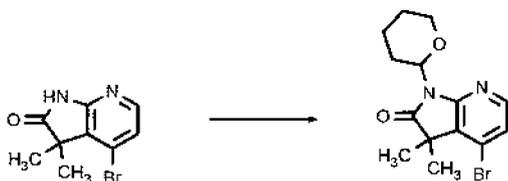
Синтез диметил-содержащего остова

Синтез 4-бром-3,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



В трехгорлой круглодонной колбе емкостью 250 мл к раствору 4-бром-1,3-дигидро-2Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (2,00 г, 8,92 ммоль, 1 экв.) в безводном THF (44 мл, 0,2н) при -78°C через капельную воронку по каплям добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (33 мл, 33,4 ммоль, 3,8 экв.). Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Затем добавляли йодметан (1,4 мл, 22,3 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли нас. NH_4Cl и этилацетат. Две фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы на дикалит. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 4-бром-3,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она в виде бледно-желтого порошка (выход 63%). ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 11,26 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 1,39 (s, 6H); $m/z = 241,2, 243,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

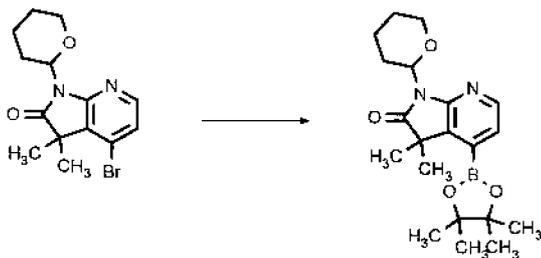
Синтез 4-бром-3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



Во флакон для микроволновой обработки емкостью 20 мл к перемешанному раствору 4-бром-3,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (600 мг, 2,49 ммоль) и гидрата *para*-толуолсульфоновой кислоты (95 мг, 0,498 ммоль, 0,2 экв.) в безводном толуоле (12 мл, 0,2н) добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (0,68 мл, 7,47 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением неочищенного вещества в виде оранжевого маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с

использованием градиента гептан/этилацетат. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 4-бром-3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (750 мг, выход 93%). ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 8,07 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,40 (dd, $J = 11,3$, 2,1 Гц, 1H), 3,97 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,56 (qd, $J = 11,2$, 10,8, 5,0 Гц, 1H), 2,85 (qd, $J = 13,7$, 12,7, 3,8 Гц, 1H), 2,01 – 1,86 (m, 1H), 1,68 – 1,48 (m, 4H), 1,42 (s, 6H), $m/z = 325,2$, 327,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

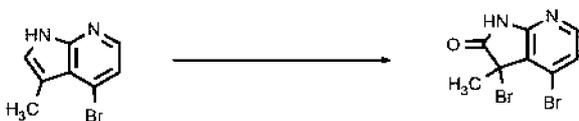
Синтез 3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



В герметизированный флакон в атмосфере азота загружали 4-бром-3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (0,75 г, 2,31 ммоль), бис(пинаколато)дифторбор (0,88 г, 3,46 ммоль, 1,5 экв.), ацетат калия (715 мг, 6,92 ммоль, 3 экв.) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (193 мг, 0,231 ммоль, 0,1 экв.) в безводном диоксане (8 мл, 0,3н). Флакон герметизировали и дегазировали азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой дикалита, и упаривали фильтрат досуха с получением неочищенного вещества в виде темного маслянистого вещества. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (490 мг, выход 57%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 8,19 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 5,42 (dd, $J = 11,3$, 2,0 Гц, 1H), 3,96 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 3,64 – 3,44 (m, 1H), 2,89 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,73 – 1,46 (m, 4H), 1,40 (s, 6H), 1,35 (s, 12H). $m/z = 373,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез этил/метил-содержащего остова

Синтез 3,4-дибром-3-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



К перемешанному раствору 4-бром-3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (460 мг, 2,07 ммоль) в *трет*-бутаноле (16 мл, 0,13н) в течение 10 мин малыми порциями добавляли бромид-пербромид пиридиния (1,46 г, 4,56 ммоль, 2,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. *трет*-Бутанол удаляли в условиях вакуума. Добавляли воду, а затем этилацетат. Две фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, сушили над Na₂SO₄, концентрировали в условиях высокого вакуума с получением 3,4-дибром-3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (660 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м. д.) 11,77 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 2,07 (s, 3H); (продукт нестабилен при проведении ЖХ/МС)

Синтез 4-бром-3-метил-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



В круглодонной колбе емкостью 50 мл при комнатной температуре к перемешанной суспензии 3,4-дибром-3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (2,00 г, 6,01 ммоль) в смеси метанола (30 мл) и уксусной кислоты (15 мл) порциями добавляли цинковую пыль (847 мг, 13,0 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь нейтрализовывали до достижения pH = 7 добавлением водного раствора NaHCO₃. Раствор фильтровали, и экстрагировали водную фазу EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали с получением 4-бром-3-метил-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (1,08 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м. д.) 11,22 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 5,7, 0,8 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 3,66 – 3,49 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 7,6 Гц, 3H); *m/z* = 227,1, 229,1 [M+H]⁺.

Синтез 4-бром-3-этил-3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



При -78°C под струей аргона к раствору 4-бром-3-метил-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (350 мг, 1,08 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2,7 мл, 0,4н) по каплям добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (2,2 мл, 2,16 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Затем добавляли йодэтан (0,087 мл, 1,08 ммоль, 1 экв.), и перемешивали смесь при комнатной температуре

под струей аргона в течение 1 ч. Затем медленно добавляли 1н водный раствор HCl до достижения pH 6-7, а затем этилацетат. Две фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества в виде оранжевого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 4-бром-3-этил-3-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-она (155 мг, выход 56%) в виде бежевого порошка. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,30 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 2,21 – 2,05 (m, 1H), 1,77 (dq, J = 14,7, 7,4 Гц, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,50 (t, J = 7,4 Гц, 3H); m/z = 255,1, 257,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Два энантиомера получали в результате хирального разделения рацемической смеси в условиях SFC.

Прибор: Novasep SFC Superprep

Неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 20 мкм, 300 × 50 мм

Подвижная фаза: CO₂/MeOH 73/27

Скорость потока: 1000 г/мин

УФ-детекция: λ = 295 нм

Температура: 45°C

Давление: 130 бар

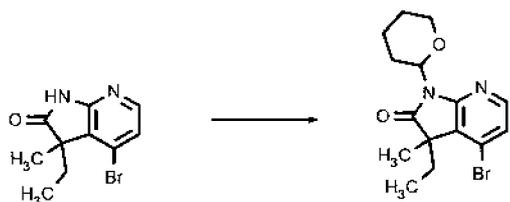
Образец: растворение в MeOH

rt (MeEt изомер 1) = 4,74 мин и rt (MeEt изомер 2) = 7,06 мин

S-изомер был произвольно определен как MeEt изомер 1, и *R*-изомер был произвольно определен как MeEt изомер 2. Та же номенклатура была использована для описания всех родственных производных.

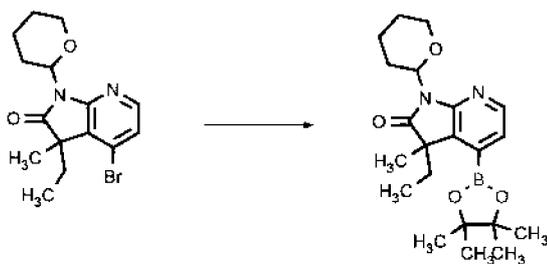
Последующие методики были одинаковыми для рацемической смеси и чистых энантиомеров. Синтез сложных бороновых эфиров описан с рацемической смесью.

Синтез 4-бром-3-этил-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-б]пиридин-2-она



Во флакон емкостью 50 мл загружали 4-бром-3-этил-3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (2,14 г, 6,79 ммоль), 3,4-дигидро-2Н-пиран (1,9 мл, 20,4 ммоль, 3 экв.) и гидрат *para*-толуолсульфоновой кислоты (271 мг, 1,43 ммоль, 0,2 экв.) в безводном толуоле (34 мл, 0,2н). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры. Затем добавляли воду, и экстрагировали реакцию смесь EtOAc. Объединенные органические слои сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества в виде оранжевого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента циклогексан/EtOAc. Вещество переносили в виде твердой фазы на дикалит. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 4-бром-3-этил-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (1,45 г, выход 62,951%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,08 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 5,42 (dd, J = 11,4, 1,8 Гц, 1H), 3,97 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,54 (tt, J = 11,2, 2,9 Гц, 1H), 2,86 (pd, J = 13,1, 3,9 Гц, 1H), 2,18 (ddh, J = 15,0, 7,5, 3,5 Гц, 1H), 1,93 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 1,81 (dq, J = 14,7, 7,3, 1,7 Гц, 1H), 1,69 – 1,45 (m, 4H), 1,40 (d, J = 0,8 Гц, 3H), 0,45 (t, J = 7,4 Гц, 3H). m/z = 338,9, 340,8 [M+H]⁺.

Синтез 3-этил-3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



Во флакон для микроволновой обработки емкостью 20 мл загружали бис(пинаколато)дибор (2,19 г, 8,61 ммоль, 2 экв.), ацетат калия (1,33 г, 12,9 ммоль, 3 экв.), 4-бром-3-этил-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (1460 мг, 4,30 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (352 мг, 0,430 ммоль, 0,1 экв.) в безводном диоксане (43 мл, 0,1н). Смесь дегазировали азотом, а затем перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и фильтровали через слой дикалита. Дикалит промывали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества в виде коричневого маслянистого

вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента циклогексан/EtOAc. Вещество переносили в виде твердой фазы на дикалит. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 3-этил-3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (1,08 г, выход 52%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 8,19 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 5,43 (dd, $J = 11,4, 2,0$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 3,64 – 3,49 (m, 1H), 3,01 – 2,79 (m, 1H), 2,33 – 2,16 (m, 1H), 1,93 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 1,87 – 1,73 (m, 2H), 1,71 – 1,43 (m, 6H), 1,34 (s, 12 H), 0,38 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); $m/z = 387,0$ [M+H] $^+$.

Синтез Me/OH-содержащего остова

Синтез 4-бром-3-гидрокси-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она



В круглодонную колбу загружали гидрид натрия (60%, 203 мг, 5,09 ммоль, 1,1 экв.) в THF (10 мл) в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до 0°C , и по каплям добавляли 4-бром-3-метил-1,3-дигидропирроло[2,3-b]пиридин-2-он (1,05 г, 4,62 ммоль) в THF (13 мл). Затем реакционный сосуд открывали и оставляли на воздухе в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавляли 1н водный раствор HCl. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества. Продукт растирали в DCM с получением 4-бром-3-гидрокси-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (697 мг, выход 62%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 11,11 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 6,11 (s, 1H), 1,50 (s, 3H); $m/z = 243,1, 245,1$ [M+H] $^+$.

Два энантиомера получали в результате хирального разделения рацемической смеси в условиях SFC.

Прибор: Waters prep SFC Supersep

Неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 20 мкм, 250 × 50 мм

Подвижная фаза: CO_2/MeOH 87/13

Скорость потока: 1000 г/мин

УФ-детекция: $\lambda = 290$ нм

Температура: 40°C

Давление: 150 бар

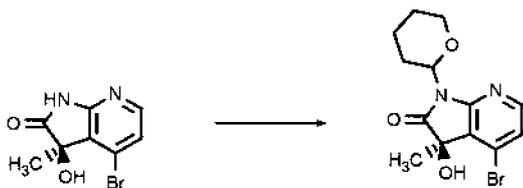
Образец: растворение в MeOH

rt (ОНМе изомер 1) = 6,05 мин и rt (ОНМе изомер 2) = 8,34 мин

S-изомер был произвольно определен как ОНМе изомер 1, и *R*-изомер был произвольно определен как ОНМе изомер 2. Та же номенклатура была использована для описания всех родственных производных.

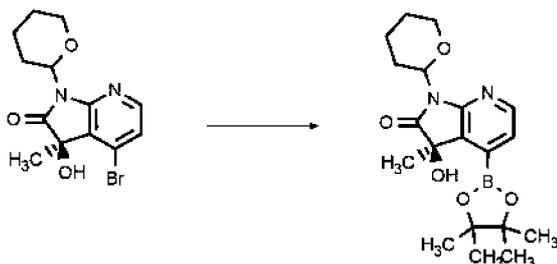
Последующие методики были одинаковыми для рацемической смеси или чистых энантиомеров. Синтез сложных бороновых эфиров будет описан для энантиомера 1.

Синтез (3*R*)-4-бром-3-гидрокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



В герметизированном флаконе к перемешанному раствору (3*R*)-4-бром-3-гидрокси-3-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (2,00 г, 8,23 ммоль) и гидрата *para*-толуолсульфоновой кислоты (313 мг, 1,65 ммоль, 0,2 экв.) в безводном толуоле (27 мл, 0,3н) добавляли 3,4-дигидро-2*H*-пиран (3,0 мл, 32,9 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали при 0°C, и добавляли 4 М хлороводород (4,1 мл, 16,5 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Раствор концентрировали в условиях вакуума. Добавляли дихлорметан и водный раствор NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и упаривали с получением (3*R*)-4-бром-3-гидрокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (1,02 г, выход 36%). ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ (м. д.) 8,07 (dd, *J* = 5,6, 1,2 Гц, 1H), 7,31 (dd, *J* = 5,7, 0,8 Гц, 1H), 6,28 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,37 (dd, *J* = 11,3, 1,9 Гц, 1H), 4,02 – 3,90 (m, 1H), 3,54 (td, *J* = 11,0, 10,6, 3,2 Гц, 1H), 2,90 – 2,73 (m, 1H), 1,93 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 1,69 – 1,44 (m, 7H); *m/z* = 327,0, 328,9 [M+H]⁺.

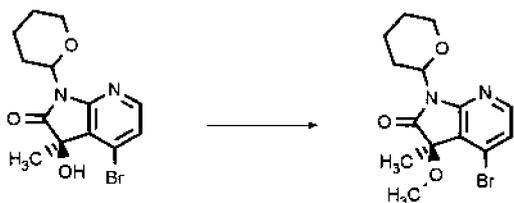
Синтез (3R)-3-гидрокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-она



Во флакон загружали бис(пинаколато)дибор (640 мг, 2,52 ммоль, 1,5 экв.), ацетат калия (521 мг, 5,04 ммоль, 3 экв.), (3R)-4-бром-3-гидрокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-b]пиридин-2-он (0,55 г, 1,68 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (140 мг, 0,168 ммоль, 0,1 экв.) в безводном диоксане (5,6 мл, 0,3н). Флакон герметизировали и дегазировали азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой дикалита, и упаривали фильтрат досуха с получением неочищенного вещества в виде темного маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы на дикалит. Фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением (3R)-3-гидрокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (211 мг, выход 28%) в виде желтой камеди. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м. д.) 8,18 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 5,92 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 5,38 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,59 – 3,49 (m, 1H), 2,86 (q, J = 13,4, 12,5 Гц, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,70 – 1,41 (m, 7H), 1,33 (d, J = 7,0 Гц, 12H); m/z = 293,2 [M+H]⁺.

Синтез Me/OMe-содержащего остова

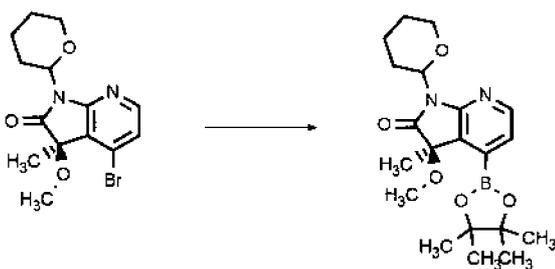
Синтез (3R)-4-бром-3-метокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-b]пиридин-2-она



В круглодонной колбе емкостью 50 мл при 0°C в атмосфере азота к перемешанному раствору (3R)-4-бром-3-гидрокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-b]пиридин-2-она (2,06 г, 6,30 ммоль) в безводном DMF (32 мл, 0,2н)

добавляли гидрид натрия (60%, 378 мг, 9,44 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем при 0°C по каплям добавляли 2 М йодметан в *трет*-бутилметиловом эфире (6,3 мл, 12,6 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и оставляли достигать комнатной температуры. После 45 мин при комнатной температуре, реакционную смесь гасили добавлением воды, и добавляли EtOAc. Две фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением (3R)-4-бром-3-метокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-b]пиридин-2-она в виде оранжевой камеди (1,49 г, выход 63%). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м. д.) 8,16 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,40 (dd, *J* = 5,6, 0,8 Гц, 1H), 5,42 (dt, *J* = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 1,94 (d, *J* = 10,9 Гц, 1H), 1,70 – 1,41 (m, 7H); *m/z* = 341,1, 343,1 [M+H]⁺.

Синтез (3R)-3-метокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-она

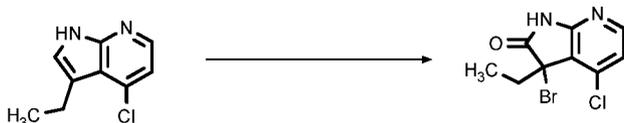


В Reacti-vial в атмосфере азота загружали трициклогексилфосфан (459 мкл, 0,290 ммоль, 0,075 экв.), бис(пинаколато)дибор (1,96 г, 7,73 ммоль, 4 экв.), (3R)-4-бром-3-метокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-b]пиридин-2-он (1,45 г, 3,87 ммоль) и безводный диоксан (19 мл, 0,2н). Затем добавляли ацетат калия (767 мг, 7,73 ммоль, 4 экв.) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (186 мг, 0,193 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали. Затем добавляли воду и дихлорметан. Две фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества в виде оранжевой камеди. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением (3R)-3-метокси-3-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (665 мг, выход 43%) в виде оранжевой

камеди. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 8,26 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J = 5,1, 1,7$ Гц, 1H), 5,42 (ddd, $J = 11,4, 5,4, 2,1$ Гц, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 1H), 3,62 – 3,48 (m, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 4H), 1,94 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 1,73 – 1,46 (m, 7H), 1,33 (d, $J = 2,6$ Гц, 12H); $m/z = 307,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (форма кислоты).

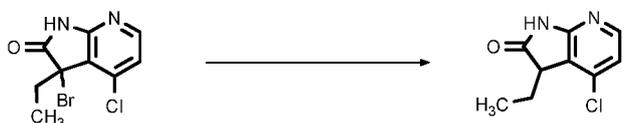
Синтез Et/OH-содержащего остова

Синтез 3-бром-4-хлор-3-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она



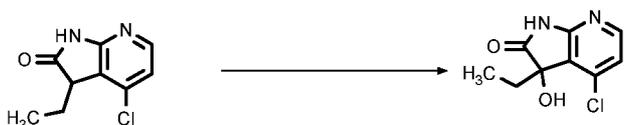
К перемешанному раствору гидрохлорида 4-хлор-3-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (3,00 г, 13,8 ммоль) в *трет*-бутаноле (106 мл, 0,13н) малыми порциями добавляли бромид-пербромид пиридиния (11,05 г, 34,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. *трет*-Бутанол удаляли в условиях вакуума. Продукт растирали в воде и фильтровали с получением 3-бром-4-хлор-3-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (2,95 г, выход 77%) в виде бежевого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 11,89 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 2,84 – 2,56 (m, 1H), 2,47 – 2,23 (m, 1H), 0,62 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H)

Синтез 4-хлор-3-этил-1,3-дигидропирроло[2,3-b]пиридин-2-она



К перемешанной суспензии 3-бром-4-хлор-3-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (2,95 г, 10,7 ммоль) в THF (33 мл, 0,3н) при к. т. добавляли цинк (1,05 г, 16,1 ммоль), а затем по каплям воду (0,58 мл, 32,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем раствор фильтровали на Dicalite для удаления всех остатков цинка. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением 4-хлор-3-этил-1,3-дигидропирроло[2,3-b]пиридин-2-она (2,1 г, выход 98%) в виде желтого твердого вещества; $m/z = 197,1, 199,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 4-хлор-3-этил-3-гидрокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она



К раствору 4-хлор-3-этил-1,3-дигидропирроло[2,3-b]пиридин-2-она (2,10 г, 10,7 ммоль) в этаноле (49 мл, 0,2н) добавляли 10н водный раствор гидроксид натрия (2,7 мл,

26,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и добавляли смесь водного раствора NH_4Cl и MeTHF . Фазы разделяли, органическую фазу сушили и концентрировали в условиях вакуума с получением 4-хлор-3-этил-3-гидрокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-она (2,2 г, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 6,19 (s, 1H), 2,13 (tt, $J = 14,3, 7,8$ Гц, 1H), 2,03 – 1,87 (m, 1H), 0,55 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H); $m/z = 213,1, 215,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Два энантиомера получали в результате хирального разделения рацемической смеси в условиях SFC:

Прибор: Waters prep SFC200

Неподвижная фаза: Chiralpak IC 5 мкм, 250×30 мм

Подвижная фаза: CO_2/MeOH 80/20

Скорость потока: 100 мл/мин

УФ-детекция: $\lambda = 210$ нм

Температура: 40°C

Давление: 100 бар

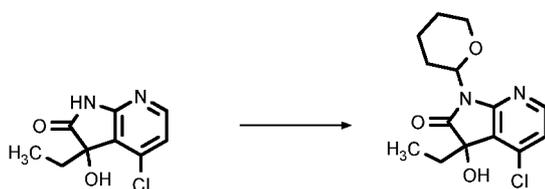
Образец: растворение в MeOH

rt (ОНEt изомер 1) = 4,82 мин и rt (ОНEt изомер 2) = 6,74 мин

S-изомер был произвольно определен как ОНЕt изомер 1, и *R*-изомер был произвольно определен как ОНЕt изомер 2. Та же номенклатура была использована для описания всех родственных производных.

Синтез Et/Оте-содержащего остова

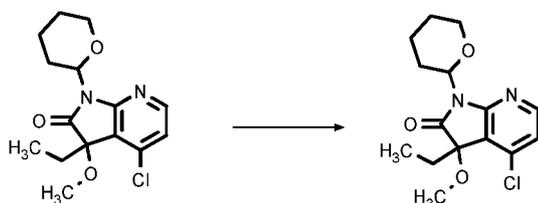
Синтез 4-хлор-3-этил-3-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-б]пиридин-2-она



В герметизированном флаконе к перемешанному раствору 4-хлор-3-этил-3-гидрокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-она (614 мг, 2,89 ммоль) и гидрата *para*-толуолсульфоновой кислоты (110 мг, 0,578 ммоль) в безводном толуоле (12 мл, 0,2н) добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (0,79 мл, 8,67 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали при 0°C , и добавляли 4 М хлороводород (1,4 мл, 5,78 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Раствор концентрировали в условиях вакуума. Добавляли этилацетат и

водный раствор NaHCO_3 . Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и упаривали с получением 4-хлор-3-этил-3-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-b]пиридин-2-она (446 мг, выход 52%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 8,19 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 6,34 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 5,39 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,97 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,55 (t, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,92 – 2,73 (m, 1H), 2,17 (dtd, $J = 15,4, 7,7, 3,5$ Гц, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,64 – 1,44 (m, 4H), 0,50 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H); $m/z = 297,1, 299,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

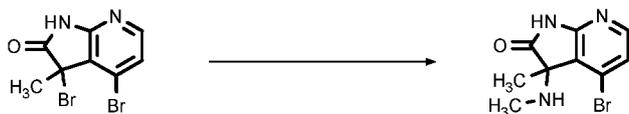
Синтез 4-хлор-3-этил-3-метокси-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-b]пиридин-2-она



К раствору 4-хлор-3-этил-3-гидрокси-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-b]пиридин-2-она (220 мг, 0,741 ммоль) в безводном DMF (3,7 мл, 0,2н) при 0°C в атмосфере N_2 добавляли гидрид натрия (60%, 44 мг, 1,11 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C . Затем при 0°C по каплям добавляли йодметан (0,092 мл, 1,48 ммоль). Смесь перемешивали 5 мин при 0°C и оставляли достигать к. т. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при к. т. в атмосфере N_2 . Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали в условиях вакуума с получением 4-хлор-3-этил-3-метокси-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-b]пиридин-2-она (213 мг, выход 90%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 8,29 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J = 5,7, 1,2$ Гц, 1H), 5,43 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,98 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 3,55 (t, $J = 11,1$ Гц, 1H), 3,28 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 2,95 (d, $J = 1,2$ Гц, 3H), 2,81 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 2,18 (ddd, $J = 13,2, 7,7, 2,4$ Гц, 1H), 1,98 (dd, $J = 13,3, 7,5$ Гц, 1H), 1,57 (d, $J = 45,7$ Гц, 4H), 0,55 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H), $m/z = 311,2 - 313,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Me/NMe-содержащий остов

Синтез 4-бром-3-метил-3-(метиламино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она



В Reacti-vial к 3,4-дибром-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ону (500 мг, 1,63 ммоль) при -30°C добавляли раствор метанамина в THF (6,0 мл, 8,04 ммоль 1,34н) (охлажденный при -30°C). Смесь оставляли достигать 0°C и перемешивали в течение 7 ч при 0°C . Раствор концентрировали досуха с получением желтой камеди. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/EtOAc. Вещество переносили на колонку 24 г Redisep путем введения жидкой пробы в DCM. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 4-бром-3-метил-3-(метиламино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она в виде белого твердого вещества (179 мг, 43%); ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,41 (s, 3H); $m/z = 256,0, 258,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

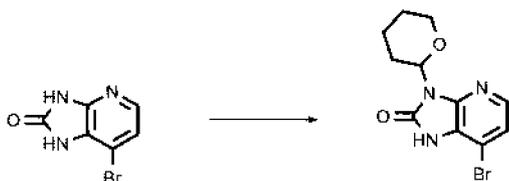
Другие остовы

Синтез 7-бром-1,3-дигидроимидазо[4,5-b]пиридин-2-она



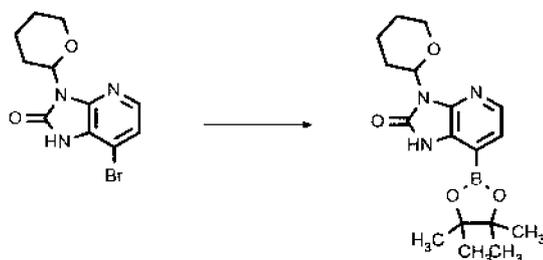
В герметизированный флакон загружали 4-бромпиридин-2,3-диамин (5,00 г, 25,3 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазол (8,19 г, 50,5 ммоль). Добавляли THF (140 мл), и перемешивали смесь при 60°C в течение ночи. Сосуд охлаждали на бане со льдом в течение 5 мин. Осадок фильтровали через стеклофритту и промывали один раз холодным THF, а затем водой. Твердое вещество сушили в условиях вакуума. Получали 7-бром-1,3-дигидроимидазо[4,5-b]пиридин-2-он в виде коричневого порошка (5,14 г, 94%). ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 11,60 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H); $m/z = 214,0, 216,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 7-бром-3-тетрагидропиран-2-ил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она

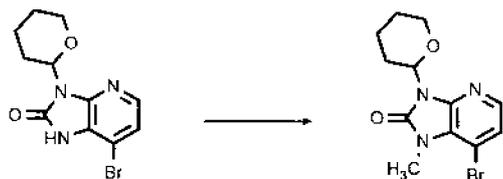


К раствору 7-бром-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она (500 мг, 2,34 ммоль) в безводном THF (17,5 мл, 0,1н) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (0,64 мл, 7,01 ммоль, 3 экв.) и гидрат *para*-толуолсульфоновой кислоты (89 мг, 0,467 ммоль, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при 75°C в течение ночи. Добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (0,64 мл, 7,01 ммоль, 3 экв.), и перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и гасили добавлением воды. Добавляли EtOAc, и разделяли два слоя. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества в виде коричневого маслянистого вещества. Неочищенную смесь очищали методом флэш-хроматографии с использованием градиента циклогексан/EtOAc. Смесь переносили в виде твердого остатка на дикалит. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 7-бром-3-тетрагидропиран-2-ил-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она (452 мг, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ (м. д.) 11,77 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 5,41 (dd, *J* = 11,3, 2,2 Гц, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 1H), 3,58 (td, *J* = 11,3, 3,4 Гц, 1H), 2,94 (qd, *J* = 12,6, 4,1 Гц, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,76 – 1,45 (m, 4H); *m/z* = 298,0; 300,0 [M+H]⁺.

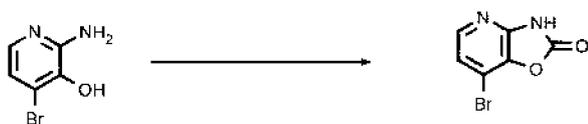
Синтез 3-тетрагидропиран-2-ил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он



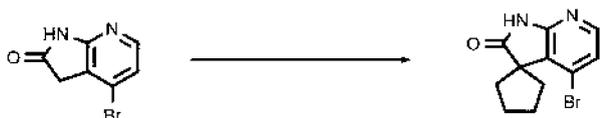
К раствору 7-бром-3-тетрагидропиран-2-ил-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она (300 мг, 1,01 ммоль) в безводном диоксане (10 мл, 0,1н) добавляли ацетат калия (420 мг, 4,02 ммоль, 4 экв.) и бис(пинаколато)дибор (767 мг, 3,02 ммоль, 3 экв.). Смесь дегазировали N₂, и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (78 мг, 0,101 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 95°C в атмосфере N₂. Смесь фильтровали на дикалите и концентрировали с получением 3-тетрагидропиран-2-ил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она (1,1 г, выход 57%) в виде темного маслянистого вещества. Неочищенное вещество переносили на следующие стадии без дополнительной очистки. *m/z* = 264,1 [M+H]⁺ (бороновая кислота).

Синтез 7-бром-1-метил-3-тетрагидропиран-2-ил-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она

К раствору 7-бром-3-тетрагидропиран-2-ил-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она (502 мг, 1,63 ммоль) в безводном DMF (8,3 мл, 0,1н) при 0°C добавляли гидрид натрия (78 мг, 1,95 ммоль, 1,2 экв., 60%). Смесь перемешивали в течение 15 мин, и при той же температуре добавляли йодметан (125 мкл, 2,01 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду, полученный осадок фильтровали и промывали водой. Твердое вещество сушили при 40°C в условиях вакуума с получением 7-бром-1-метил-3-тетрагидропиран-2-ил-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она (0,40 г, выход 77%) в виде розоватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ (м. д.) 7,86 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,49 (dd, *J* = 11,3, 2,2 Гц, 1H), 3,97 (dd, *J* = 11,2, 2,0 Гц, 1H), 3,59 (s, 4H), 2,92 (qd, *J* = 13,5, 13,0, 4,4 Гц, 1H), 2,03 – 1,89 (m, 1H), 1,79 – 1,41 (m, 4H); *m/z* = 312,1, 314,1 [M+H]⁺.

Синтез 7-бром-3H-оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-она

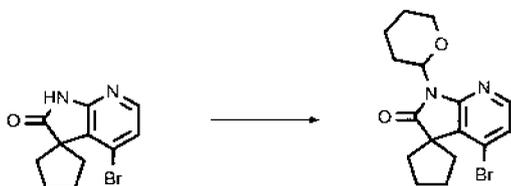
В герметизированный флакон загружали 2-амино-4-бромпиридин-3-ол (200 мг, 1,01 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазол (0,33 г, 2,01 ммоль, 2 экв.). Добавляли THF (6 мл, 0,2н), и перемешивали смесь при 60°C в течение ночи. Раствор упаривали в условиях вакуума, и растирали неочищенный остаток в DCM. Полученное твердое вещество фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением 7-бром-3H-оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-она в виде коричневого порошка (140 мг, выход 32%). ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц): δ (м. д.) 7,85 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,25 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H).

Синтез 4-бромспиро[1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3,1'-циклопентан]-2-она

Раствор 4-бром-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (500 мг, 2,35 ммоль) в безводном THF (7,8 мл, 0,3н) охлаждали до -78°C, и добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (8,2 мл, 8,21 ммоль, 3,5 экв.). После перемешивания в течение 30 минут по каплям добавляли 1,4-дийодбутан (371 мкл, 2,82 ммоль, 1,2 экв.).

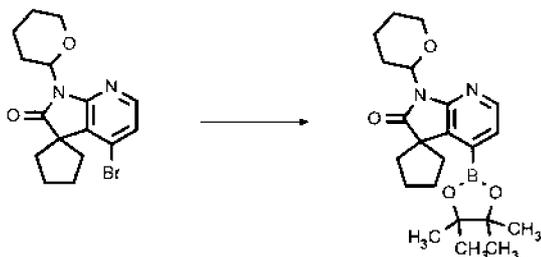
Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Органическую фазу сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества в виде маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/ EtOAc . Вещество переносили в виде твердой фазы на силикагель. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали с получением 4-бромспиро[1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3,1'-циклопентан]-2-она (258 мг, выход 41%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 2,15 (dd, $J = 8,1, 5,5$ Гц, 2H), 2,08 – 1,82 (m, 6H); $m/z = 267,1, 269,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 4'-бром-1'-тетрагидропиран-2-илспиро[циклопентан-1,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-2'-она



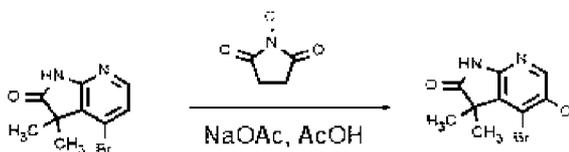
К перемешанному раствору 4-бромспиро[1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3,1'-циклопентан]-2-она (258 мг, 0,966 ммоль) и гидрата *para*-толуолсульфоновой кислоты (37 мг, 0,193 ммоль, 0,2 экв.) в безводном толуоле (4,8 мл, 0,2н) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (0,26 мл, 2,90 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 4'-бром-1'-тетрагидропиран-2-илспиро[циклопентан-1,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-2'-она (238 мг, выход 70%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 5,37 (dd, $J = 11,3, 2,1$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,53 (td, $J = 11,2, 4,0$ Гц, 1H), 2,95 – 2,76 (m, 1H), 2,17 (dd, $J = 13,2, 5,9$ Гц, 2H), 2,04 – 1,87 (m, 7H), 1,69 – 1,50 (m, 4H); $m/z = 351,2-353,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 1'-тетрагидропиран-2-ил-4'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[циклопентан-1,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-2'-она



Во флакон загружали бис(пинаколато)дифтор (258 мг, 1,02 ммоль, 1,5 экв.), ацетат калия (210 мг, 2,03 ммоль, 3 экв.), 4'-бром-1'-тетрагидропиран-2-илспиро[циклопентан-1,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-2'-он (238 мг, 0,68 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (57 мг, 0,068 ммоль, 0,1 экв.) в безводном диоксане (2,2 мл, 0,3н). Флакон герметизировали и дегазировали азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, и упаривали фильтрат досуха с получением неочищенного вещества в виде темного маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы на дикалит. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 1'-тетрагидропиран-2-ил-4'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[циклопентан-1,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-2'-она (190 мг, выход 35%). ¹H-ЯМР (хлороформ-*d*, 400 МГц): δ (м. д.) 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 5,52 (dd, *J* = 11,3, 2,2 Гц, 1H), 4,21 – 4,10 (m, 1H), 3,69 (td, *J* = 11,9, 2,2 Гц, 1H), 3,00 (qd, *J* = 13,1, 12,6, 4,1 Гц, 1H), 2,29 – 1,95 (m, 9H), 1,85 – 1,60 (m, 4H), 1,35 (s, 12H); *m/z* = 399,4 [M+H]⁺.

Синтез 4-бром-5-хлор-3,3-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-он



В круглодонной колбе емкостью 50 мл при комнатной температуре к перемешанной суспензии 4-бром-3,3-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (150 мг, 0,622 ммоль) и ацетата натрия (26 мг, 0,311 ммоль, 0,5 экв.) в уксусной кислоте (0,8 мл, 0,8н) добавляли N-хлорсукцинимид (133 мг, 0,996 ммоль, 1,6 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Добавляли N-хлорсукцинимид (133 мг, 0,996 ммоль, 1,6 экв.), и перемешивали раствор при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и

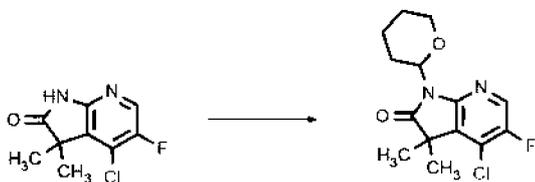
гасили добавлением 1 М водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Полученное твердое вещество фильтровали через стеклофритту с получением 4-бром-5-хлор-3,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (143 мг, выход 82%) в виде желтого порошка. Продукт переносил на следующую стадию без дополнительной очистки. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 11,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 1,41 (s, 6H); $m/z = 275,0, 277,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез 4-хлор-5-фтор-3,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он



В круглодонной колбе при 0°C к перемешанному раствору 4-хлор-5-фтор-1Н,2Н,3Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (2,00 г, 10,2 ммоль) в безводном 2-метилтетрагидрофуране (26 мл, 0,4н) по каплям добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (38 мл, 37,7 ммоль, 3,7 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Затем при 0°C по каплям добавляли йодметан (1,6 мл, 25,5 ммоль, 2,5 экв.), и перемешивали смесь в течение 3 ч при указанной температуре. Медленно добавляли нас. водный раствор NH_4Cl . Добавляли воду, и экстрагировали смесь EtOAc . Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали с получением зеленого твердого вещества. Неочищенный продукт поглощали смесью диизопропиловый эфир/ Et_2O (50/50) и фильтровали с получением 4-хлор-5-фтор-3,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (1,8 г, выход 78%) в виде зеленого твердого вещества. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 11,32 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 1,41 (s, 6H). $m/z = 215,2, 217,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

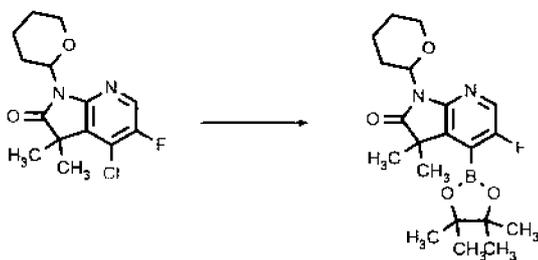
Синтез 4-хлор-5-фтор-3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он



Во флакон емкостью 20 мл последовательно загружали 4-хлор-5-фтор-3,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (830 мг, 3,87 ммоль), безводный толуол (13 мл, 0,3н), гидрат *para*-толуолсульфоновой кислоты (147 мг, 0,773 ммоль, 0,2 экв.) и 3,4-дигидро-2Н-пиран (1,1 мл, 11,6 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C . Затем добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (0,5 мл), и перемешивали реакционную смесь при 90°C дополнительно в течение ночи. Растворитель выпаривали с получением неочищенного вещества в виде коричневого маслянистого вещества. Неочищенное

вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 4-хлор-5-фтор-3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (785 мг, выход 67%) в виде оранжевой камеди. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,38 (dd, $J = 11,3, 2,1$ Гц, 1H), 3,97 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,55 (td, $J = 11,3, 4,0$ Гц, 1H), 2,82 (qd, $J = 13,7, 12,9, 4,1$ Гц, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,69 – 1,48 (m, 4H), 1,44 (s, 6H), $m/z = 299,2, 301,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез 5-фтор-3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



В Reacti-vial в атмосфере азота загружали трициклогексилфосфан (284 мкл, 0,180 ммоль, 0,075 экв.), бис(пинаколато)дибор (1,22 г, 4,79 ммоль, 2 экв.), 4-хлор-5-фтор-3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (715 мг, 2,39 ммоль) и безводный диоксан (12 мл, 0,2н). Затем добавляли ацетат калия (475 мг, 4,79 ммоль, 2 экв.) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (115 мг, 0,120 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C . Смесь фильтровали на дикалите и концентрировали с получением неочищенного вещества в виде черного маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Получали 5-фтор-3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (670 мг, выход 22%) в виде желтого твердого вещества (смесь продукта и дебромированного продукта). $m/z = 391,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез гидрохлорида 5-фтор-3-метил-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



К раствору *трет*-бутил-5-фтор-3-метил-2-оксо-3H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (210 мг, 0,752 ммоль) в безводном диоксане (2 мл, 0,3н) добавляли 4 М хлороводород в диоксане (1,0 мл, 4,00 ммоль, 5 экв.). Флакон герметизировали, и

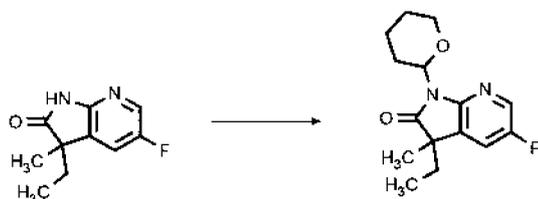
перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 1 ч. Раствор концентрировали досуха с получением гидрохлорида 5-фтор-3-метил-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (139 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,01 (br s, 1H), 8,03 (t, $J = 1,83$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J = 2,20, 8,31$ Гц, 1H), 3,54-3,61 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 7,58$ Гц, 3H); $m/z = 167,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез 3-этил-5-фтор-3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



Во флаконе емкостью 2-5 мл к перемешанной суспензии гидрохлорида 5-фтор-3-метил-1,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (98 мг, 0,445 ммоль) в безводном 2-метилтетрагидрофуране (1,5 мл, 0,3н) при 0°C через шприц по каплям добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (1,7 мл, 1,71 ммоль, 3,8 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. При 0°C по каплям добавляли йодэтан (0,065 мл, 0,813 ммоль, 1,8 экв.), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение уикенда. Добавляли воду, и подкисляли смесь до pH = 5 добавлением водного раствора HCl. Добавляли EtOAc. Две фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением 3-этил-5-фтор-3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (104 мг, выход 90%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 8,05 (dd, $J = 2,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,3, 2,8$ Гц, 1H), 1,86 – 1,69 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 0,57 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H). $m/z = 195,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

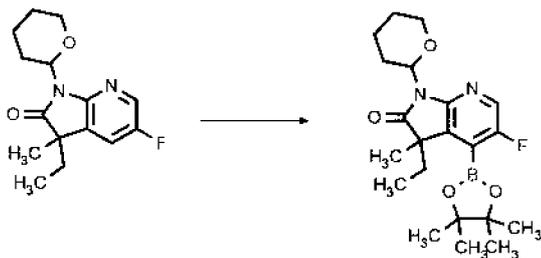
Синтез 3-этил-5-фтор-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она



Во флакон емкостью 2-5 мл загружали 3-этил-5-фтор-3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (126 мг, 0,519 ммоль), 3,4-дигидро-2Н-пиран (0,14 мл, 1,56 ммоль, 3 экв.) и гидрат *para*-толуолсульфоновой кислоты (20 мг, 0,104 ммоль, 0,2н) в безводном толуоле (1,7 мл, 0,3н). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 95°C и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии

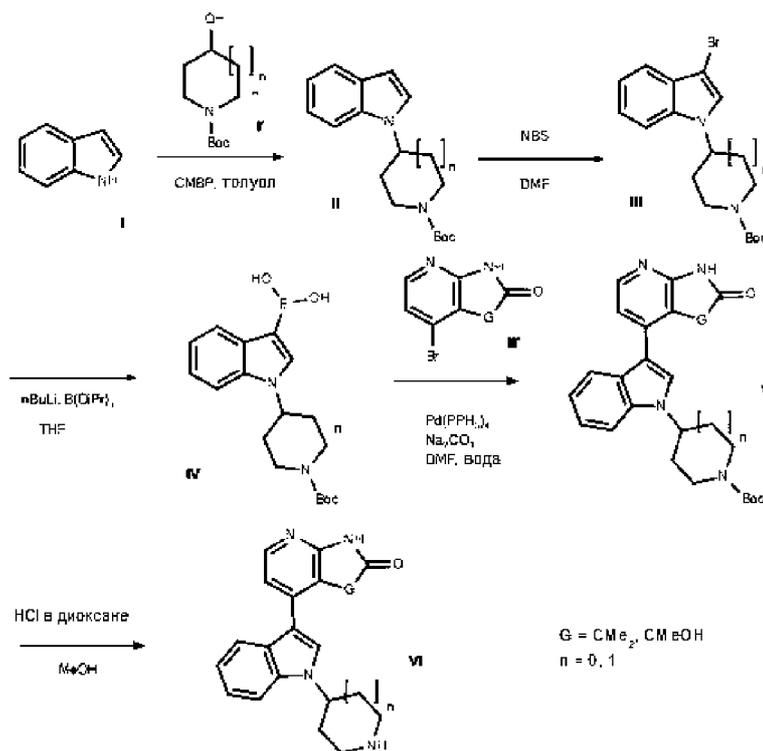
на силикагеле с использованием градиента гептан/EtOAc с получением 3-этил-5-фтор-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-b]пиридин-2-она (80 мг, выход 51%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 МГц): δ (м. д.) 8,17-8,18 (m, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,2, 2,8$ Гц, 1H), 5,36 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,95 (dt, $J = 11,4, 2,0$ Гц, 1H), 3,53 (tt, $J = 11,4, 2,8$ Гц, 1H), 2,79-2,94 (m, 1H), 1,89-1,95 (m, 1H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,53-1,65 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 0,51 (td, $J = 7,4, 3,4$ Гц, 3H); $m/z = 279,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 5-этил-3-фтор-5-метил-7-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7H-циклопента[b]пиридин-6-она



В герметизированном флаконе емкостью 2-5 мл к перемешанному раствору 3-этил-5-фтор-3-метил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-b]пиридин-2-она (78 мг, 0,256 ммоль) в безводном THF (2 мл, 0,1н) при -60°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли 1 М раствор диизопропиламида лития (0,60 мл, 0,600 ммоль, 2,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 30 мин. При -60°C по каплям добавляли триизопропилборат (0,15 мл, 0,650 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 30 мин, и оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры в течение 4 ч. Затем, после 10 мин перемешивания, к смеси добавляли 2,3-диметилбутан-2,3-диол (0,60 мл, 0,512 ммоль, 2 экв.). Добавляли Уксусную кислоту (0,015 мл, 0,269 ммоль, 1,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через дикалит. Растворитель частично выпаривали под струей N_2 , и экстрагировали раствор 5% водным раствором NaOH. Полученный водный слой собирали, при 0°C подкисляли до pH = 6 добавлением по каплям 3н HCl, а затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением 5-этил-3-фтор-5-метил-7-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7H-циклопента[b]пиридин-6-она (50 мг, выход 26%) в виде коричневой камеди. $m/z = 323,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (форма кислоты) (содержит примеси).

Сочетание с остовом – общая методика («индол»)



1. Реакция Митцунобу

К перемешанной смеси индола **I** (1,66 ммоль) в безводном толуоле (8 мл, 0,2н) добавляли цианометилтрибутилфосфоран (3,31 ммоль, 2 экв.) и спирт **I'** (2,48 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Добавляли цианометилтрибутилфосфоран (3,31 ммоль, 2 экв.) и спирт **I'** (2,48 ммоль, 1,5 экв.), и перемешивали смесь при 80°C дополнительно в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, и очищали неочищенное вещество методом флэш-хроматографии на колонке с использованием градиента EtOAc в циклогексане. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением целевых продуктов **II**.

Пример: Синтез *tert*-бутил-4-индол-1-илпиперидин-1-карбоксилата (n = 1, G = CMe₂)

Белое маслянистое вещество, выход 82%, ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м. д.) 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,50 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,13 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,02 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,58 (ddt, J = 11,7, 7,7, 3,8 Гц, 1H), 4,13 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,94 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 1,83 (qd, J = 12,3, 4,3 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H); m/z = 245,3 [M+H-tBu]⁺

2. Бромирование

К раствору замещенного индола **II** (1,38 ммоль) в безводном DMF (13,8 мл, 0,1н) добавляли N-бромсукцинимид (1,45 ммоль, 1,05 экв.). Полученную смесь перемешивали в

течение 6 ч при комнатной температуре в атмосфере N₂. Добавляли N-бромсукцинимид (1 экв.), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N₂. Добавляли воду, и экстрагировали смесь EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением бромированных продуктов **III**.

Пример: Синтез *трет*-бутил-4-(3-броминдол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (n = 1, G = CMe₂)

Белое маслянистое вещество, выход 83%, ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м. д.) 7,77 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 7,16 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 4,75 – 4,51 (m, 1H), 4,26 – 3,91 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,07 – 1,73 (m, 4H), 1,44 (s, 9H); m/z = 323,1, 325,1 [M+H-tBu]⁺

3. Получение бороновой кислоты

К раствору броминдолов **III** (0,854 ммоль) в безводном THF (4,3 мл, 0,2н) при -78°C по каплям добавляли 1,2 М раствор бутиллития (1,1 мл, 1,28 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин при -78°C в атмосфере N₂. Затем добавляли триизопропилборат (0,59 мл, 2,56 ммоль, 3 экв.), и перемешивали раствор в течение 4 ч 30 минут, оставляя температуру повышаться до комнатной температуры. Для гашения реакционной смеси добавляли смесь вода/MeOH (1:1,3 мл). Добавляли воду, и экстрагировали смесь диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали с получением целевых бороновых кислот **IV**.

Пример: Синтез [1-(1-*трет*-бутоксикарбонил-4-пиперидил)индол-3-ил]бороновой кислоты (n = 1, G = CMe₂) Зеленое твердое вещество, выход 51%, m/z = 245,3 [M+H-Boc]⁺

4. Сочетание по Сузуки

В Reacti-vial загружали бороновую кислоту **IV** (0,218 ммоль, 1,05 экв.), бромсодержащий остов **II'** (0,207 ммоль), карбонат натрия (0,622 ммоль, 3 экв.) в смеси DMF (1,5 мл) и воды (0,5 мл). Смесь дегазировали, и добавляли тетраакс(трифенилфосфин)палладий (0,0207 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере N₂. Смесь фильтровали на дикалите и упаривали в условиях вакуума. Неочищенные продукты очищали на колонке с силикагелем с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес

фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением продуктов сочетания по Сузуки V.

Пример: Синтез *трет*-бутил-4-[3-(3,3-диметил-2-оксо-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)индол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата ($n = 1$, $G = \text{CMe}_2$)

Бежевое твердое вещество; выход 20%; $m/z = 461,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

5. Снятие защиты

К раствору продуктов сочетания по Сузуки V (0,041 ммоль) в безводном метаноле (0,2 мл, 0,2 экв.) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (0,16 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли изопропиловый эфир, и фильтровали осадок с получением камеди. Осадок разбавляли в MeOH, и концентрировали раствор в условиях вакуума с получением конечных соединений в виде гидрохлоридов.

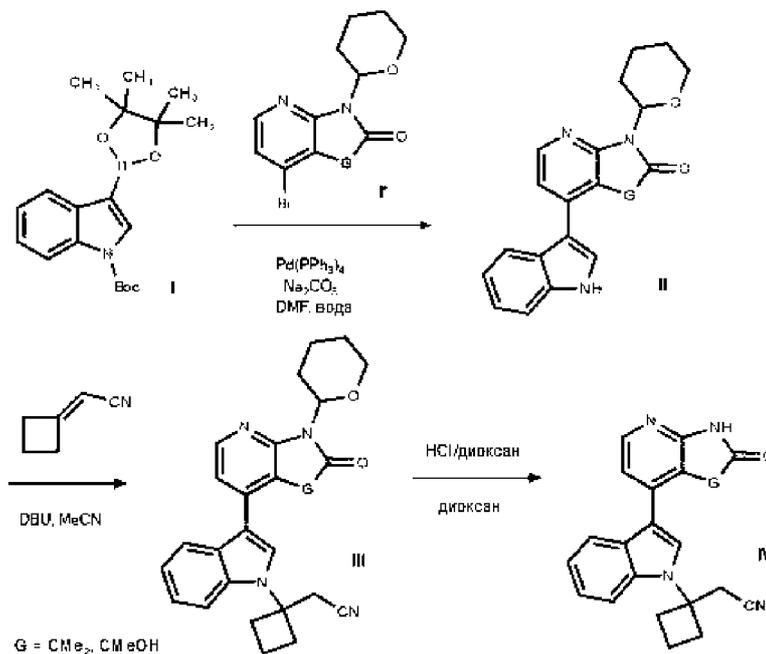
Пример 7: Синтез дигидрохлорида 3,3-диметил-4-[1-(4-пиперидил)индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она ($n = 1$, $G = \text{CMe}_2$)

Оранжевое твердое вещество; выход 95%, ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 11,09 (s, 1H), 8,55-9,02 (m, 2H), 8,11 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,26 (td, $J = 7,6, 1,0$ Гц, 1H), 7,10 (td, $J = 7,3, 0,5$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,85 (tt, $J = 11,5, 4,7$ Гц, 1H), 3,48 (br d, $J = 13,4$ Гц, 3H), 3,10-3,23 (m, 2H), 2,17-2,29 (m, 4H), 1,13 (s, 6H); $m/z = 361,1$

Сочетание с остовом – определенные примеры

Индол I либо приобретали у коммерческих источников, либо синтезировали согласно стандартной методологии в соответствии с последующими методиками.

Сочетание с остовом – определенная методика («определенный индол I»)



1. Сочетание по Сузуки

В Reacti-vial последовательно загружали бром-содержащий остов **I'** (1,12 ммоль), *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилат **I** (1,58 ммоль, 1,4 экв.), карбонат натрия (3,35 ммоль, 3 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,112 ммоль, 0,1 экв.) в смеси DMF (9 мл) и воды (1,9 мл). Флакон герметизировали, дегазировали в условиях вакуума и обратно заполняли аргоном. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали, промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением целевых продуктов сочетания по Сузуки **II**.

Пример: Синтез 4-(1H-индол-3-ил)-3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-b]пиридин-2-она (G = CMe₂)

Коричневая камедь; выход 37%, ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м. д.) 11,47 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 – 7,11 (m, 1H), 7,06 – 6,97 (m, 2H), 5,48 (dd, J = 11,3, 2,0 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,65 – 3,51 (m, 1H), 3,08 – 2,87 (m, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,71 – 1,45 (m, 4H), 1,14 (d, J = 4,1 Гц, 6H); m/z = 362,1 [M+H]⁺

2. Реакция Михаэля

В Reacti-vial емкостью 4 мл последовательно загружали циклобутилиден-ацетонитрил (0,387 ммоль, 2 экв.), продукты сочетания по Сузуки **II** (0,194 ммоль, 1 экв.) в безводном ацетонитриле (0,95 мл, 0,2н) и DBU (0,387 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Затем добавляли 1 эквивалент циклобутилиден-ацетонитрила, и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, и промывали остаток ацетонитрилом с получением целевых продуктов **III**.

Пример: Синтез 2-[1-[3-(3,3-диметил-2-оксо-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)индол-1-ил]циклобутил]ацетонитрила (G = CMe₂)

Белый порошок; выход 29%, ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м. д.) 8,22 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,11 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5,52 – 5,41 (m, 1H), 3,99 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,58 (t, J = 11,1 Гц, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,95 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 2,76 (t, J = 11,2 Гц, 2H), 2,63 (t, J = 9,2 Гц, 2H), 2,28 – 2,12 (m, 1H), 1,97 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 1,73 – 1,40 (m, 4H), 1,16 (d, J = 3,7 Гц, 6H); m/z = 455,4 [M+H]⁺

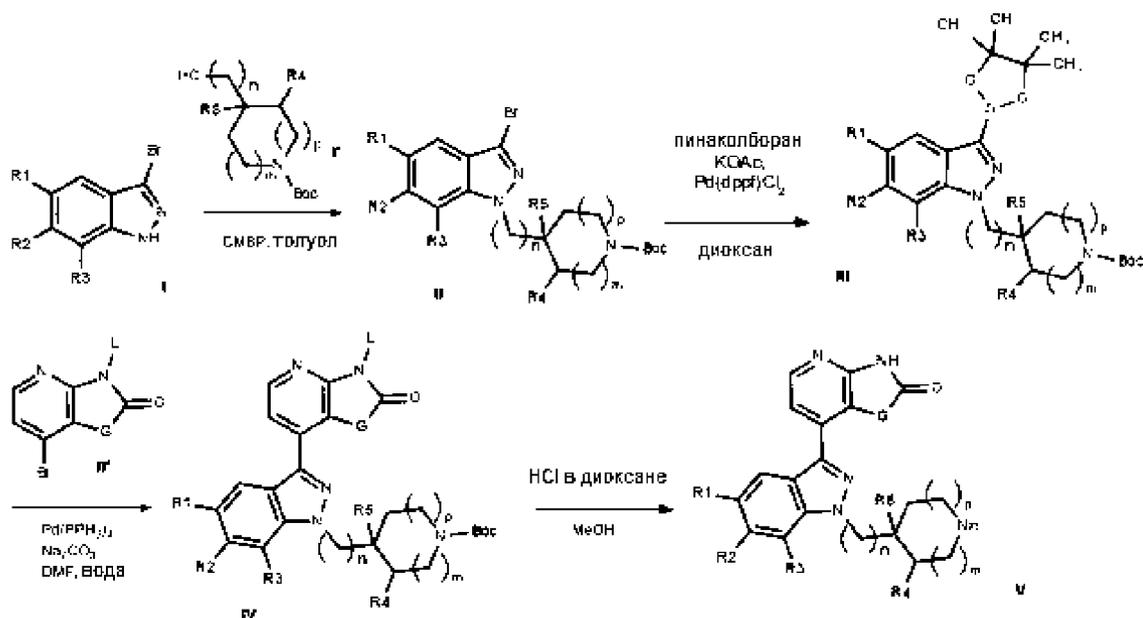
3. Снятие защиты

К раствору полученных ранее соединений **III** (0,057 ммоль) в диоксане (0,2 мл, 0,3н) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (1,14 ммоль, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. Затем добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (1,14 ммоль, 20 экв.), и перемешивали смесь при 50°C в течение еще одной ночи. Растворитель упаривали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC в нейтральных условиях. Представляющие интерес фракции объединяли и концентрировали с получением целевых соединений **IV**.

Пример 21: Синтез 2-[1-[3-(3,3-диметил-2-оксо-1Н-пирроло[2,3-*b*])пиридин-4-ил)индол-1-ил]циклобутил]ацетонитрила ($G = \text{CMe}_2$)

Белый порошок; выход 37%, ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 600 МГц): δ (м. д.) 11,04 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,21 (td, *J* = 7,7, 1,0 Гц, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 5,3 Гц, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,72-2,81 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 1,15 (s, 6H); *m/z* = 371,0 [M+H]⁺.

Сочетание с остовом – общая методика («индазол 1»)



$G = \text{CMe}_2, \text{CMeOH}, \text{CMeEt}, \text{CEtOH}, \text{CONOMe}, \text{CEtOMe}$
 $L = \text{H}, \text{THP}$
 $R_1, R_4, R_5 = \text{H}, \text{F}$
 $R_3 = \text{H}, \text{F}, \text{OCHF}_2$
 $R_2 = \text{H}, \text{F}, \text{CF}_3$
 $p, m, n = 0, 1, 2$

1. Реакция Митцунобу

В герметизированный флакон в атмосфере азота последовательно загружали броминдазол **I** (1,23 ммоль), безводный толуол (4 мл, 0,3 М), гидроксипиперидин-1-карбоксилат **Г'** (2,46 ммоль, 2 экв.) и цианометилтрибутилфосфоран (2,46 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Растворитель выпаривали с

получением неочищенного вещества в виде коричневой жидкости. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы на дикалит. Фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума. Получали смесь двух диастереоизомеров соединения **II**. Смесь использовали на следующей стадии.

Пример: Синтез *трет*-бутил-рац-(3R,4R)-4-(3-броминдазол-1-ил)-3-фтор-пиперидин-1-карбоксилата ($R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = H$; $R_4 = F$; $n = 0$; $m = p = 1$)

Желтое маслянистое вещество; диастереоизомеры, количественный выход, 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,81 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 5,09 (dd, $J = 18,2, 9,2$ Гц, 1H), 4,90 – 4,68 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,09 – 4,01 (m, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,07 (qd, $J = 10,0, 3,8$ Гц, 2H), 1,45 (s, 9H); $m/z = 342,0, 344,0$ [$M-tBu+H$] $^+$

2. Получение сложного боронового эфира

В Reacti-vial емкостью 10 мл загружали замещенный броминдазол **II** (0,753 ммоль), бис(пинаколато)дифторид (1,13 ммоль, 1,5 экв.) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (**II**) (0,0753 ммоль, 0,1 экв.) в безводном диоксане (2,5 мл, 0,3н). Смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь фильтровали на дикалите и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества в виде темного маслянистого вещества. Неочищенное вещество **III** использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример: Синтез *трет*-бутил-рац-(3R,4R)-3-фтор-4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата ($R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = H$; $R_4 = F$; $n = 0$; $m = p = 1$)

Черное маслянистое вещество; $m/z = 364,0$ [$M+H$] $^+$ (форма бороновой кислоты)

3. Сочетание по Сузуки

Во флакон емкостью 10 мл загружали бромсодержащий остов **II'** (0,332 ммоль), сложные бороновые эфиры **III** (0,602 ммоль, 1,8 экв.) и карбонат натрия (0,996 ммоль, 3 экв.) в смеси DMF (3 мл) и воды (0,6 мл). Смесь дегазировали, и добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,033 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. Добавляли воду. Продукт осаждали и фильтровали. Затем его солюбилизировали в DCM, органическую фазу сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/EtOAc. Фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением целевых продуктов сочетания по Сузуки **IV**.

Пример: Синтез *трет*-бутил-*рау*-(3R,4R)-4-[3-(3,3-диметил-2-оксо-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)индазол-1-ил]-3-фтор-пиперидин-1-карбоксилата ($R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = H$; $R_4 = F$, $n = 0$; $m = p = 1$; $G = CMe_2$; $L = H$)

Бежевый порошок; выход 63%; 1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 11,13 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,23-7,31 (m, 1H), 5,20-5,36 (m, 1H), 4,71-4,98 (m, 1H), 4,26-4,49 (m, 1H), 4,03-4,12 (m, 1H), 2,94-3,23 (m, 2H), 2,03-2,27 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,34 (d, $J = 8,3$ Гц, 6H); $m/z = 480,2$ $[M+H]^+$

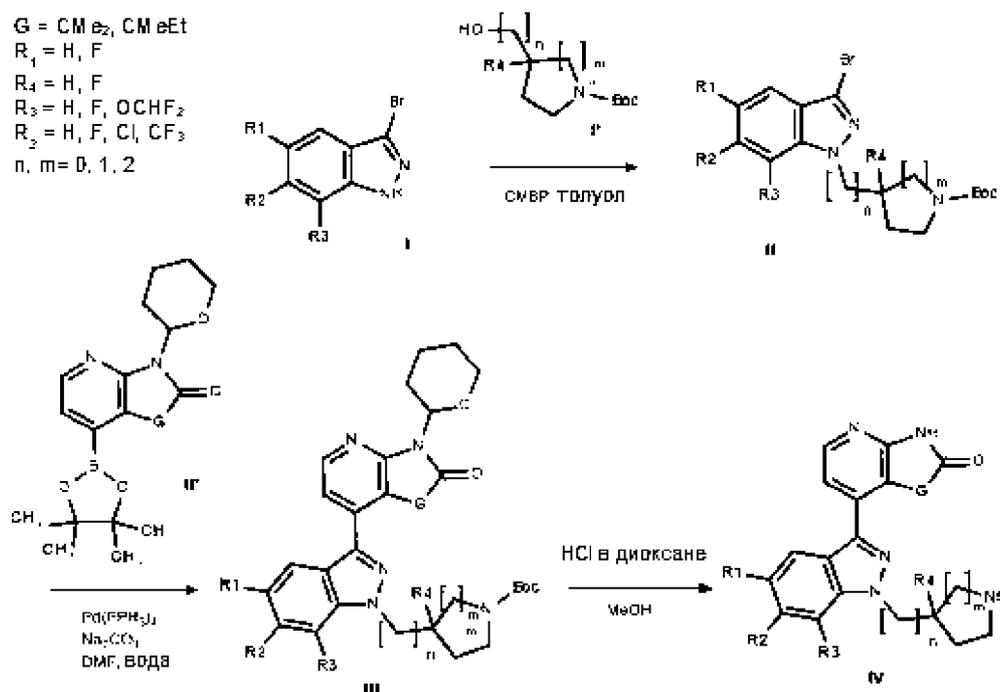
4. Снятие защиты

К раствору продуктов сочетания по Сузуки **IV** (0,21 ммоль) в метаноле (2 мл, 0,1н) добавляли 4 М хлороводород в диоксане (1,04 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Продукт растирали в диэтиловом эфире и фильтровали. Затем его сушили в условиях вакуума при 40°C с получением конечных целевых продуктов **V** в виде солевых форм.

Рацемат примера 36: Синтез дигидрохлорида 3,3-диметил-4-[1-[*рау*-(3R,4R)-3-фтор-4-пиперидил]индазол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она ($R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = H$; $R_4 = F$, $n = 0$; $m = p = 1$; $G = CMe_2$)

Желтый порошок; выход 91%, 1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м. д. 11,16 (s, 1 H); 8,97 - 10,01 (m, 2 H), 8,24 (d, $J = 5,38$ Гц, 1 H); 7,84 (dd, $J = 8,31, 5,62$ Гц, 2 H), 7,50 - 7,59 (m, 1 H), 7,34 (d, $J = 5,62$ Гц, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 5,37 - 5,48 (m, 1 H), 5,19 - 5,37 (m, 1 H); 3,85 (br s, 1 H); 3,46 - 3,54 (m, 1 H), 3,24 - 3,34 (m, 1 H), 3,13 - 3,24 (m, 1 H), 2,29 - 2,49 (m, 2 H), 1,36 (d, $J = 13,20$ Гц, 6 H); $m/z = 380,0$

Сочетание с остовом – общая методика («индазол 2»)



1. Реакция Митцунобу

К перемешанной смеси броминдазола **I** (1,97 ммоль) в безводном толуоле (8 мл, 0,25н) добавляли цианометилтрибутилфосфоран (5,91 ммоль, 3 экв.) и гидроксипирролидин **I'** (3,94 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха, и очищали неочищенное вещество методом флэш-хроматографии на колонке с использованием градиента EtOAc в циклогексане. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением целевых продуктов **II**.

Пример: Синтез *трет*-бутил-(3S)-3-(3-броминдазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата ($n = 0$, $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$)

Бесцветное маслянистое вещество, выход 44%, 1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 7,80 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,52 (ddd, $J = 8,4, 7,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,20-7,33 (m, 1H), 5,35-5,60 (m, 1H), 3,69-3,83 (m, 1H), 3,55 (dd, $J = 11,0, 4,9$ Гц, 2H), 3,43 (br d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 2,20-2,45 (m, 2H), 1,32-1,50 (m, 9H); M/Z = 366,2-368,2 [M+H] $^+$

2. Сочетание по Сузуки

В Reacti-vial емкостью 6-20 мл последовательно загружали замещенный броминдазол **II** (0,41 ммоль), карбонат натрия (1,23 ммоль, 3 экв.), сложный бороновый эфир **II'** (0,491 ммоль, 1,2 экв.) в смеси DMF (2,6 мл) и воды (0,7 мл). Смесь дегазировали, и добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,0410 ммоль, 0,01 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду. Осадок фильтровали. Фильтрат солюбилизировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества. Затем вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением целевых продуктов **III**.

Пример: Синтез *трет*-бутил-(3S)-3-[3-(3,3-диметил-2-оксо-1-тетрагидропиран-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]индазол-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата ($n = 0$, $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$, G = CMe $_2$)

Бежевая пена; выход 56%; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,35 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J = 13,2, 8,4$ Гц, 2H), 7,54 (ddd, $J = 8,3, 6,9, 0,9$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,51 – 5,47 (m, 1H), 4,00 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,73 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,62 – 3,46 (m, 3H), 2,94 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 2,49-2,52 (m, 1H), 2,33 (s, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,71 – 1,49 (m, 4H), 1,40 (d, $J = 5,2$ Гц, 9H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 3,6$ Гц, 3H), m/z = 532,4 [M+H] $^+$

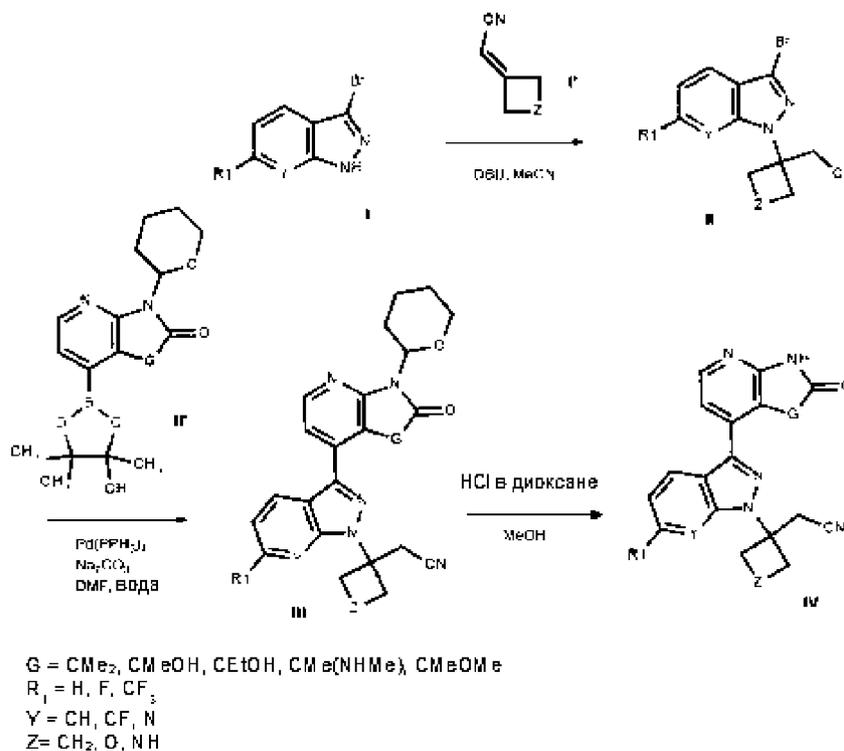
3. Снятие защиты

К раствору продуктов сочетания по Сузуки **III** (0,229 ммоль) в безводном метаноле (0,5 мл, 0,5н) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (9,18 ммоль, 40 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали с получением конечных соединений **IV** (60 мг, выход 62%) в виде гидрохлоридов.

Пример 16: Синтез дигидрохлорида 3,3-диметил-4-[1-[(3S)-пирролидин-3-ил]индазол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она ($R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$, $G = CMe_2$)

Белый порошок; выход 62%, 1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 11,14 (br s, 1H), 8,23 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,53 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,28 (q, $J = 4,8$ Гц, 2H), 5,60 (s, 1H), 3,51-3,72 (m, 2H), 3,37 (br s, 4H), 2,44-2,48 (m, 1H), 2,33 (br d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); $m/z = 348,0$

Сочетание с остовом – общая методика («индазол 3»)



1. Реакция Михаэля

Во флакон Biotage емкостью 20 мл последовательно загружали 3-бром-1H-индазол **I** (2,46 ммоль), реагент **I'** (2,46 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (4,92 ммоль, 2 экв.) в безводном ацетонитриле (12 мл, 0,2н). Смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением соответствующих продуктов **II**.

Пример: Синтез 2-[1-(3-броминдазол-1-ил)циклобутил]ацетонитрила ($Y = C-H$, $R_1 = H$, $Z = CH_2$)

Белое твердое вещество, выход 83%, 1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 7,60-7,64 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,80-2,94 (m, 2H), 2,52-2,61 (m, 2H), 2,17 (dqin, $J = 11,3, 9,0$ Гц, 1H), 1,95 (dtt, $J = 11,2, 9,8, 3,2$ Гц, 1H); $m/z = 290, 1-292, 1 [M+H]^+$

2. Сочетание по Сузуки

Во флакон Biotage емкостью 20 мл добавляли замещенный броминдазол **II** (0,59 ммоль, 1,1 экв.), растворенный в смеси DMF (4 мл) и воды (1,3 мл), а затем сложный бороновый эфир **II'** (0,53 ммоль) и карбонат натрия (1,60 ммоль, 3 экв.). Раствор дегазировали N_2 , и добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,053 ммоль, 0,01 экв.). Смесь нагревали до 75°C в течение 3 ч. Раствор охлаждали, и добавляли воду. Продукт несколько раз экстрагировали EtOAc. Органические фазы собирали, фильтровали на фазовом сепараторе и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества. Затем это вещество очищали методом флэш-хроматографии с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением целевых соединений **III**.

Пример: Синтез 2-[1-[3-(3-гидрокси-3-метил-2-оксо-1-тетрагидропиран-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]индазол-1-ил]циклобутил]ацетонитрила ($Y = C-H$, $R_1 = H$, $G = COHMe$, $Z = CH_2$)

Бледно-желтое твердое вещество; выход 15%; 1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 8,40 (dd, $J = 5,5, 0,9$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J = 5,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 6,11 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 5,47 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 4,00 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,28-3,31 (m, 1H), 3,05 – 2,81 (m, 3H), 2,71 – 2,58 (m, 2H), 2,31 – 2,17 (m, 1H), 1,94-2,06 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 1,59 (d, $J = 50,3$ Гц, 4H), 1,51 (d, $J = 1,4$ Гц, 3H); $m/z = 458, 4 [M+H]^+$

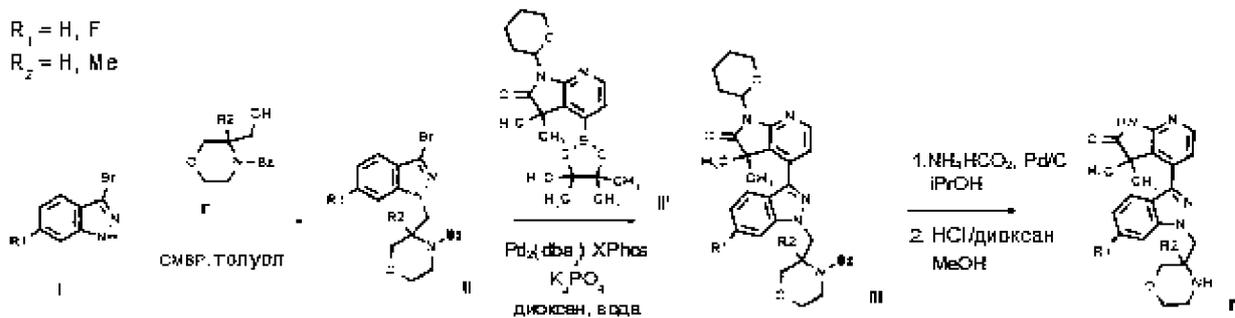
3. Снятие защиты

К раствору продуктов сочетания по Сузуки **III** (0,075 ммоль) в безводном метаноле (0,5 мл, 0,3н) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (1,5 ммоль, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем при 50°C еще одну ночь. Смесь подщелачивали добавлением водного раствора $NaHCO_3$, экстрагировали DCM, и выпаривали растворитель с получением неочищенного вещества. Затем это вещество очищали на обращенной фазе с использованием градиента H_2O /ацетонитрил. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали с получением целевых продуктов **IV**.

Пример 25: Синтез 2-[1-[3-(3-гидрокси-3-метил-2-оксо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)индазол-1-ил]циклобутил]ацетонитрила ($Y = C-H$, $R_1 = H$, $G = COHMe$, $Z = CH_2$)

Белый порошок; выход 26%, 1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 11,09 (br s, 1H), 8,27 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,54 (ddd, $J = 8,4$, 7,2, 1,0 Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,8$, 6,8 Гц, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,49 (d, $J = 2,2$ Гц, 2H), 2,79-3,05 (m, 2H), 2,64 (ddd, $J = 12,2$, 8,9, 2,7 Гц, 2H), 1,93-2,30 (m, 2H), 1,48 (s, 3H); $m/z = 374,2 [M+H]^+$

Сочетание с остовом – общая методика («индазол 4»)



1. Реакция Митцунобу

Во флакон емкостью 10 мл при комнатной температуре к перемешанному раствору броминдазола **I** (1,24 ммоль, 1 экв.) и спирта (1,24 ммоль, 1 экв.) в безводном толуоле (3,7 мл, 0,3н) добавляли цианометилтрибутилфосфоран (0,68 мл, 2,49 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества в виде коричневого маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/EtOAc. Вещество переносили путем введения жидкой пробы в DCM. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением целевых соединений **II**.

Пример: Синтез 4-бензил-3-[(3-броминдазол-2-ил)метил]-3-метилморфолина ($R_1 = H$, $R_2 = Me$)

Бесцветная камедь, выход 45%, 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,82 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,16 (m, 6H), 4,83 (d, $J = 14,7$ Гц, 1H), 4,54 (d, $J = 14,7$ Гц, 1H), 3,93 – 3,79 (m, 1H), 3,75 (d, $J = 13,9$ Гц, 1H), 3,63 (dd, $J = 9,8$, 5,0 Гц, 1H), 3,51 (ddd, $J = 11,2$, 8,2, 3,2 Гц, 1H), 3,43 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,26 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 2,69 (ddd, $J = 11,7$, 8,2, 3,3 Гц, 1H), 2,43 – 2,28 (m, 1H), 1,06 (s, 3H); $m/z = 400,3$, 402,3[M+H] $^+$.

2. Сочетание по Сузуки

В Reacti-vial емкостью 6-20 мл последовательно загружали замещенный броминдазол **II** (0,532 ммоль), 3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (0,532 ммоль, 1 экв.), фосфат калия (229 мг, 1,06 ммоль, 3 экв.), Xphos (10 мг, 0,021 ммоль, 0,04 экв.), трис(дипалладий)дипалладий (0) (0,011 ммоль, 0,02 экв.), диоксан (2,2 мл) и воду (0,4 мл). Флакон герметизировали, дегазировали в условиях вакуума и обратно заполняли аргоном. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение ночи. Добавляли воду и EtOAc. Две фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу EtOAc. Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/EtOAc. Вещество переносили путем введения жидкой пробы в DCM. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением целевых продуктов **III**.

Пример: Синтез 4-[1-[(4-бензил-3-метилморфолин-3-ил)метил]индазол-3-ил]-3,3-диметил-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он ($R_1 = H$, $R_2 = Me$)

Белая пена; выход 67%; 1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,34 (d, $J = 5,38$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J = 8,56$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J = 8,31$ Гц, 1H), 7,50 (t, $J = 7,61$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J = 5,38$ Гц, 1H), 7,19-7,32 (m, 6H), 5,47-5,50 (m, 1H), 4,95 (d, $J = 14,43$ Гц, 1H), 4,65 (d, $J = 14,67$ Гц, 1H), 3,91-4,01 (m, 2H), 3,68-3,78 (m, 2H), 3,51-3,64 (m, 3H), 3,26-3,29 (m, 1H), 2,90-2,99 (m, 1H), 2,75 (br t, $J = 8,80$ Гц, 1H), 2,37-2,42 (m, 1H), 1,96 (br d, $J = 11,49$ Гц, 1H), 1,49-1,69 (m, 4H), 1,31-1,39 (m, 6H), 1,11 (s, 3H); $m/z = 566,5$ [M+H] $^+$

3. Снятие защиты бензила

Продукт сочетания по Сузуки **III** (0,09 ммоль) растворяли в безводном метаноле (2,2 мл, 0,04н). Добавляли формиат аммония (0,62 ммоль, 7 экв.) и 10% Pd/C Engelhard (0,09 ммоль, 1 экв.). Reacti-vial герметизировали, дегазировали в условиях вакуума и обратно заполняли аргоном. Суспензию перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали MeOH и концентрировали с получением продуктов со снятой защитой бензилов.

Пример: Синтез 3,3-диметил-4-[1-[(3-метилморфолин-3-ил)метил]индазол-3-ил]-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он ($R_1 = H$, $R_2 = Me$)

Коричневая камедь; выход 61%; 1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- D_6 , 300 K) δ (м. д.) = 8,33 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,50 (ddd, $J = 0,9, 7,1, 8,3$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,49 (dd, $J = 2,1, 11,4$ Гц, 1H), 4,69 (d, $J = 14,5$ Гц, 1H), 4,54 (d, $J = 14,5$ Гц, 1H), 3,99 (td, $J = 1,9, 11,4$ Гц, 1H), 3,65 (td, $J =$

3,8, 11,0 Гц, 1H), 3,61 - 3,46 (m, 3H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 3,04 - 2,83 (m, 1H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,37 - 2,14 (m, 1H), 1,96 (br dd, $J = 2,5, 10,0$ Гц, 1H), 1,72 - 1,44 (m, 5H), 1,37 (d, $J = 1,0$ Гц, 6H), 0,94 (s, 3H); $m/z = 476,5$ $[M+H]^+$

4. Снятие защиты ТНР

К раствору ранее полученных соединений (0,17 ммоль) в безводном метаноле (0,8 мл, 0,2н) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (8 ммоль, 8 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. После охлаждения добавляли водный раствор NaHCO_3 , и экстрагировали смесь EtOAc . Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением целевых соединений **IV** в виде гидрохлоридов.

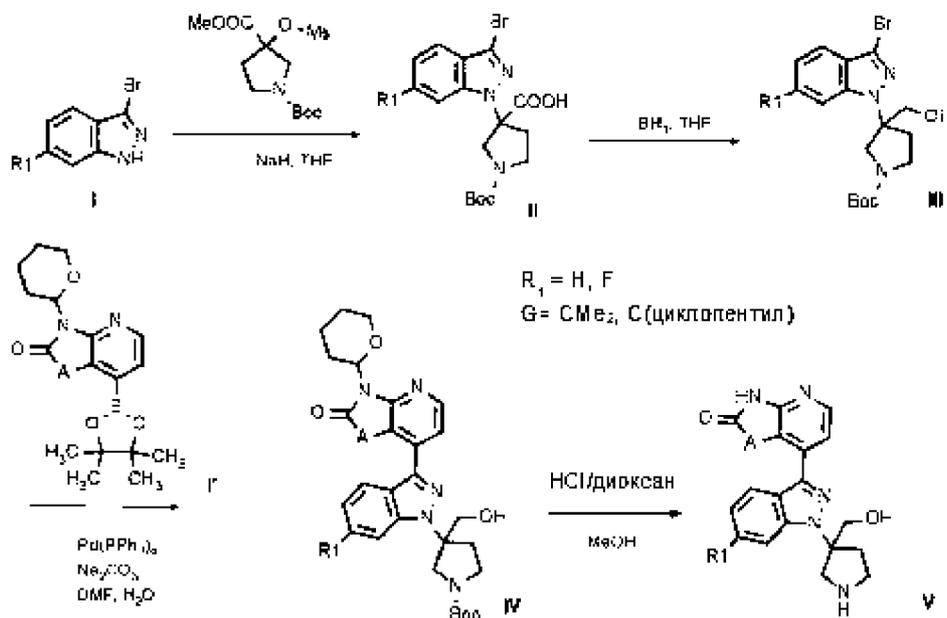
Рацемический предшественник примера 31: Синтез 3,3-диметил-4-[1-[(3-метилморфолин-3-ил)метил]индазол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$)

Белый порошок; выход 62%, ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 600 МГц): δ (м. д.) 11,10 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,49 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 4,69 (d, $J = 14,5$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J = 14,5$ Гц, 1H), 3,65 (dt, $J = 10,8, 3,8$ Гц, 1H), 3,58 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,49 (ddd, $J = 10,8, 8,3, 2,9$ Гц, 1H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,10 (ddd, $J = 12,3, 8,6, 3,2$ Гц, 1H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,33 (br s, 1H), 1,36 (d, $J = 1,6$ Гц, 6H), 0,94 (s, 3H); $m/z = 392,1$ $[M+H]^+$

Энантиомерные соединения получали после хиральной очистки.

Пример 63 получали в виде вторичного продукта в процессе снятия защиты бензила в метаноле.

Сочетание с остовом – общая методика («индазол 5»)



1. Синтез О1-*трет*-бутил-О3-метил-3-метилсульфонилоксипирролидин-1,3-дикарбоксилата

При комнатной температуре к перемешанной суспензии триэтиламина (2,1 мл, 14,9 ммоль, 2 экв.) и 1-*трет*-бутил-3-метил-3-гидроксипирролидин-1,3-дикарбоксилата (1,90 г, 7,44 ммоль, 2 экв.) в безводном дихлорэтано (62 мл, 0,12н) добавляли метансульфонилхлорид (1,2 мл, 14,9 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение ночи. Добавляли воду, и экстрагировали смесь DCE. Органическую фазу сушили и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением О1-*трет*-бутил-О3-метил-3-метилсульфонилоксипирролидин-1,3-дикарбоксилата (1,5 г, выход 63%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H-ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц): δ (м. д.) 3,92 (t, J = 14,9 Гц, 5H), 3,69 – 3,49 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,66 – 2,41 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

2. Замещение

В Reacti-vial загружали гидрид натрия (1,99 ммоль, 1,5 экв.) и безводный THF (0,05 мл). Затем добавляли броминдазол I (300 мг, 1,33 ммоль) в безводном THF (0,1 мл). При комнатной температуре по каплям добавляли О1-*трет*-бутил-О3-метил-3-метилсульфонилоксипирролидин-1,3-дикарбоксилат (1,99 ммоль, 2 экв.) в безводном THF (0,35 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли гидрид натрия (1,5 экв.), и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель упаривали. Этот остаток солюбилизировали в этилацетате, и добавляли воду. Две фазы разделяли. Объединенные водные фазы нейтрализовывали добавлением 1н водного раствора HCl и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением целевых продуктов II.

Пример: Синтез 3-(3-бром-6-фтор-индазол-1-ил)-1-*трет*-бутоксикарбонил-пирролидин-3-карбоновой кислоты (R₁ = F)

Бесцветная камедь, выход 37%, ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,72 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 4,37 – 4,10 (m, 2H), 3,02 – 2,83 (m, 2H), 2,42 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,42 (s, 9H); m/z = 400,3, 402,3 [M+H]⁺.

3. Восстановление

В Reacti-vial емкостью 2 мл загружали замещенные индазолы II (0,487 ммоль), и добавляли 1 М раствор борана в тетрагидрофуране (0,974 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь

вливали в нас. водный раствор NH_4Cl и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового сепаратора и упаривали с получением неочищенного вещества в виде коричневого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы на Isolute НМ-N. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением целевых продуктов **III**.

Пример: Синтез *трет*-бутил-3-(3-бром-6-фтор-индазол-1-ил)-3-(гидроксиметил)-пирролидин-1-карбоксилата ($\text{R}_1 = \text{F}$)

Белая пена; выход 44%; $m/z = 358, 360$ $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$

4. Сочетание по Сузуки

В Reacti-vial емкостью 12 мл загружали полученные ранее соединения **III** (0,222 ммоль), сложный бороновый эфир **I'** (0,222 ммоль, 1 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,0222 ммоль, 0,1 экв.) в смеси DMF (1,7 мл) и воды (0,6 мл). Смесь дегазировали N_2 , а затем добавляли карбонат натрия (0,666 ммоль, 3 экв.). Смесь один раз снова дегазировали N_2 , а затем перемешивали ее при 90°C в течение 3 ч. К холодной смеси добавляли воду, осадок фильтровали и промывали водой, а затем растворяли в DCM. Органическую фазу фильтровали на фазовом сепараторе и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали с использованием градиента гептан/EtOAc, Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением целевых соединений **IV**.

Пример: Синтез *трет*-бутил-3-[6-фтор-3-(2'-оксо-1'-тетрагидропиран-2-илспиро[циклопентан-1,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-4'-ил)индазол-1-ил]-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата ($\text{R}_1 = \text{F}$, $\text{G} = \text{C}$ (циклопентил))

Бежевое твердое вещество, выход 24%, $m/z = 606,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

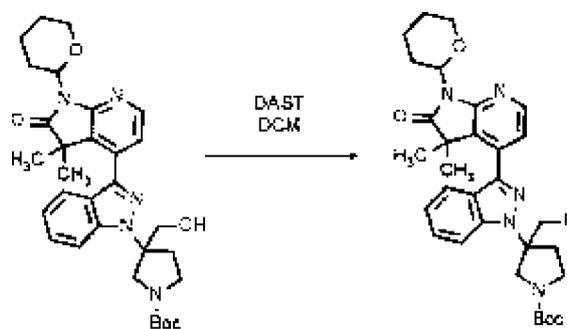
5. Снятие защиты

К раствору ранее полученных соединений **IV** (0,05 ммоль) в безводном метаноле (0,1 мл, 0,5н) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (1,9 ммоль, 40 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Раствор концентрировали. Продукт растворяли в воде, и экстрагировали примеси EtOAc. Водную фазу концентрировали в условиях вакуума с получением целевых соединений **IV** в виде гидрохлоридов.

Пример 55: Синтез дигидрохлорида 4-[6-фтор-1-[3-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил]индазол-3-ил]спиро[1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3,1'-циклопентан]-2-она ($R_1 = F$, $G = C$ (циклопентил))

Желтый порошок; выход 57%; ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 11,02 (s, 1H), 9,18-9,66 (m, 2H), 8,19 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,65-7,84 (m, 2H), 7,17 (td, $J = 9,0, 2,1$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,10 (dt, $J = 12,0, 6,0$ Гц, 2H), 3,80-3,97 (m, 3H), 3,40-3,52 (m, 1H), 3,23-3,34 (m, 1H), 2,66-2,93 (m, 2H), 2,10-2,28 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 4H), 1,60 (br d, $J = 2,7$ Гц, 2H); $m/z = 422,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Для получения Примера 77 перед снятием защиты должна быть проведена еще одна стадия:

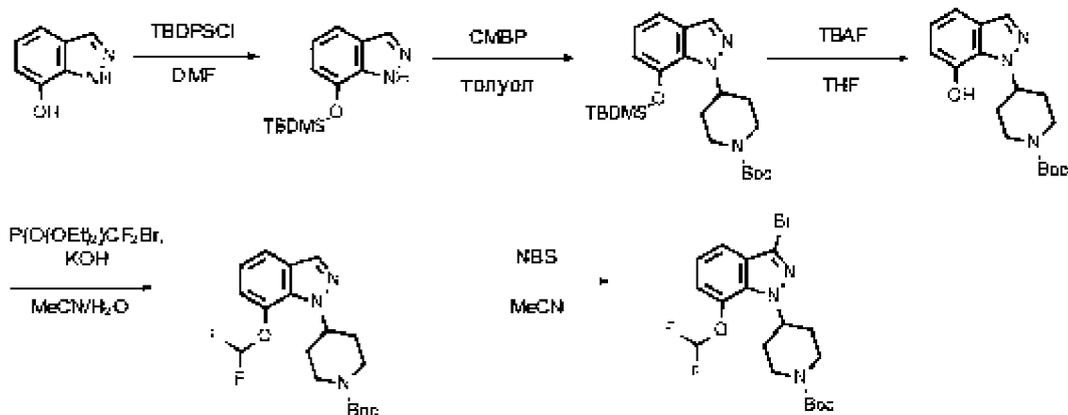


Синтез *tert*-бутил-3-[3-(3,3-диметил-2-оксо-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)индазол-1-ил]-3-(фторметил)пирролидин-1-карбоксилата

В Reacti-vial емкостью 5 мл к перемешанному раствору *tert*-бутил-3-[3-(3,3-диметил-2-оксо-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)индазол-1-ил]-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (53 мг, 0,0944 ммоль) в безводном DCM (1,2 мл, 0,08н) при 0°C по каплям добавляли DAST (0,019 мл, 0,142 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли DAST (0,019 мл, 0,142 ммоль, 3 экв.), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение уикенда. Реакционную смесь гасили добавлением 1 М водного раствора NaOH до достижения pH = 12, экстрагировали дихлорметаном и сушили с использованием фазового сепаратора. Растворитель выпаривали с получением *tert*-бутил-3-[3-(3,3-диметил-2-оксо-1-тетрагидропиран-2-илпирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)индазол-1-ил]-3-(фторметил)пирролидин-1-карбоксилата (35,3 мг, выход 66%) в виде бледно-желтой камеди. Ее переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,36 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,94 – 7,77 (m, 2H), 7,58 – 7,48 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 1H), 5,49 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 5,10 – 4,78 (m, 2H), 4,09 – 3,95 (m, 1H), 3,57 (d, $J = 10,2$ Гц, 2H), 2,97 (dq, $J = 13,7, 6,9$ Гц, 3H), 2,75 (q, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,95 (s,

1H), 1,71 – 1,45 (m, 4H), 1,38 (d, $J = 12,7$ Гц, 6H), 1,07 (dt, $J = 20,1, 7,2$ Гц, 9H); $m/z = 564,2$ $[M+H]^+$.

Сочетание с остовом – определенная методика («определенный индазол I»)



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-(1H-индазол-7-илокси)дифенилсилана

К раствору 7-гидрокси-1H-индазола (95%, 1,44 г, 10,2 ммоль) в безводном DMF (14 мл, 0,5н) при комнатной температуре добавляли *трет*-бутилхлордифенилсилан (6,8 мл, 25,5 ммоль, 2,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли *трет*-бутилхлордифенилсилан (6,8 мл, 25,5 ммоль, 2,5 экв.), и перемешивали полученную смесь при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь вливали в водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Две фазы разделяли, органическую фазу промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/ EtOAc . Вещество переносили путем введения жидкой пробы в DCM. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-(1H-индазол-7-илокси)дифенилсилана (1,4 г, выход 37%) в виде белой пены. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 500 МГц): δ (м. д.) 13,36 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,71-7,74 (m, 4H), 7,40-7,51 (m, 6H), 7,23 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,63 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,13 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 1,09 (s, 9H); $m/z = 373,4$ $[M+H]^+$

Стадия 2: Синтез 4-[7-[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксииндазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата

К перемешанной смеси *трет*-бутил-(1H-индазол-7-илокси)дифенилсилана (650 мг, 1,74 ммоль) в безводном толуоле (5 мл, 0,3н) добавляли цианометилентрибутилфосфоран (0,91 мл, 3,49 ммоль, 2 экв.) и *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (0,70 г, 3,49 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 5 ч. Снова добавляли *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (0,70 г, 3,49 ммоль, 2 экв.) и цианометилентрибутилфосфоран (0,91 мл, 3,49 ммоль, 2 экв.), и перемешивали реакционную смесь при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали

досуха, и очищали остаток методом флэш-хроматографии на колонке с использованием градиента EtOAc в циклогексане. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-4-[7-[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксииндазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 18%). ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (s, 1H), 7,71-7,76 (m, 4H), 7,38-7,52 (m, 6H), 7,23 (d, J = 8,02 Гц, 1H), 6,64 (t, J = 7,85 Гц, 1H), 6,21 (d, J = 7,63 Гц, 1H), 5,57 (tt, J = 5,28, 10,27 Гц, 1H), 4,14 (br d, J = 12,03 Гц, 2H), 2,78 (br s, 2H), 2,02-2,11 (m, 4H), 1,38-1,45 (m, 9H), 1,11 (s, 9H); m/z = 556,4 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез *трет*-бутил-4-(7-гидроксииндазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата

В круглодонной колбе емкостью 50 мл к перемешанному раствору *трет*-бутил-4-[7-[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксииндазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,324 ммоль) в безводном THF (1,6 мл, 0,2н) при комнатной температуре добавляли 1 М раствор фторида тетрабутиламмония (0,49 мл, 0,486 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением солевого раствора, и добавляли EtOAc. Две фазы разделяли, органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. Неочищенное вещество растирали в DCM. Твердое вещество фильтровали и сушили в условиях высокого вакуума с получением *трет*-бутил-4-(7-гидроксииндазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 8,0, 0,6 Гц, 1H), 6,96 – 6,82 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 7,4, 0,6 Гц, 1H), 5,25 (p, J = 7,9, 7,4 Гц, 1H), 4,09 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,02 – 1,87 (m, 4H), 1,43 (s, 9H); m/z = 318,1 [M+H]⁺

Стадия 4: Синтез *трет*-бутил-4-[7-(дифторметокси)индазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата

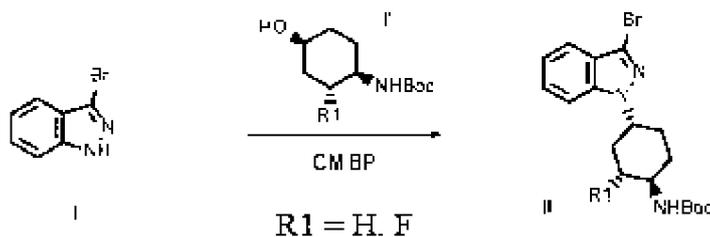
В герметизированной пробирке емкостью 2-5 мл к охлажденному раствору *трет*-бутил-4-(7-гидроксииндазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (68 мг, 0,214 ммоль) и гидроксида калия (240 мг, 4,29 ммоль, 20 экв.) в смеси ацетонитрила (1,1 мл) и воды (1,1 мл) при -78°C одной порцией добавляли диэтил[бром(дифтор)метил]фосфонат (0,080 мл, 0,429 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Две фазы разделяли, и экстрагировали водную фазу EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, водой, сушили над Na₂SO₄ и упаривали с получением *трет*-бутил-4-[7-(дифторметокси)индазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневой камеди. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 8,17 (s, 1H), 7,63 - 7,67 (m, 1H),

7,27 - 7,53 (m, 1 H), 7,16 - 7,19 (m, 1 H), 7,11 - 7,15 (m, 1 H), 4,95 - 5,04 (m, 1 H), 4,03 - 4,18 (m, 2 H), 2,71 - 3,11 (m, 2 H), 1,83 - 2,06 (m, 4 H), 1,43 (s, 9 H); $m/z = 312,2 [M+H]^+$

Стадия 5: Синтез *трет*-бутил-4-[3-бром-7-(дифторметокси)индазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата

К раствору *трет*-бутил-4-[7-(дифторметокси)индазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (64 мг, 0,122 ммоль) в ацетонитриле (0,3 мл, 0,4н) добавляли *N*-бромсукцинимид (23 мг, 0,128 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях вакуума, и растворяли остаток в EtOAc. Органический раствор промывали водным раствором NaOH, водой, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-4-[3-бром-7-(дифторметокси)индазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (69 мг, выход 85%) в виде пурпурной камеди. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ (м. д.) 7,15-7,71 (m, 4H), 4,89-5,07 (m, 1H), 3,99-4,19 (m, 2H), 2,75-3,10 (m, 2H), 1,72-2,15 (m, 4H), 1,36-1,46 (m, 9H); $m/z = 390,2, 392,2 [M+H-tBu]^+$

Следующие стадии были аналогичны описанным для общей методики «индазол 2». Сочетание с остовом – определенная методика («определенный индазол 2»)



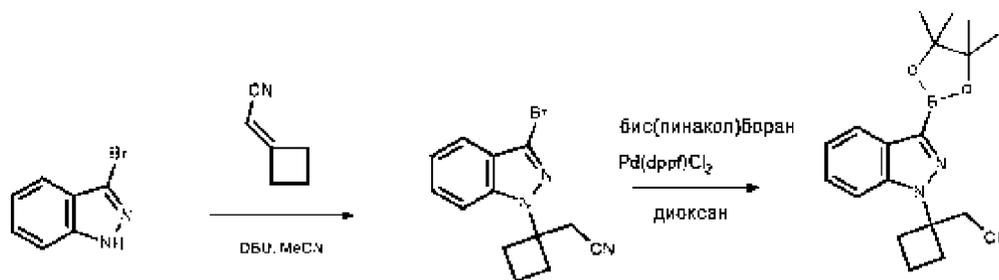
В герметизированный флакон емкостью 6 мл последовательно в атмосфере азота загружали 3-бром-1H-индазол (120 мг, 0,59 ммоль), (трибутил-лямбда~5-фосфанилиден)-ацетонитрил (0,31 мл, 1,18 ммоль) и соединение **I'** в безводном толуоле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали с получением неочищенного вещества. Вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Вещество переносили в виде твердой фазы на Isolute HM-N на колонку 12 г Redisep Gold. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением соединений **II**.

Пример: Синтез *трет*-бутил-N-[рац-(1R,2R,4R)-4-(3-броминдазол-1-ил)-2-фторциклогексил]карбамата ($R_1 = F$)

Бежевое твердое вещество, выход 58%, ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,13 – 7,03 (m, 1H), 4,81 (s, 1H),

4,63 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,42 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 1,91 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,45 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,42 (s, 9H).

Сочетание с остовом – определенная методика («определенный индазол 3»)



Стадия 1: Синтез 2-[1-(3-броминдазол-1-ил)циклобутил]ацетонитрил

Во флакон Biotage емкостью 20 мл последовательно загружали 3-бром-1H-индазол (500 мг, 2,46 ммоль), циклобутилиденацетонитрил (0,25 мл, 2,46 ммоль), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,73 мл, 4,92 ммоль) в безводном ацетонитриле (12 мл). Смесь перемешивали при 85°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Получали оранжевое маслянистое вещество и очищали его на колонке с 12 г силикагеля с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 2-[1-(3-броминдазол-1-ил)циклобутил]ацетонитрила (600 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,63 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,57 – 7,42 (m, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,7, 7,0$ Гц, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,87 (dt, $J = 12,5, 9,7$ Гц, 2H), 2,64 – 2,53 (m, 2H), 2,25 – 2,09 (m, 1H), 2,09 – 1,89 (m, 1H); $m/z = 290,0, 292,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

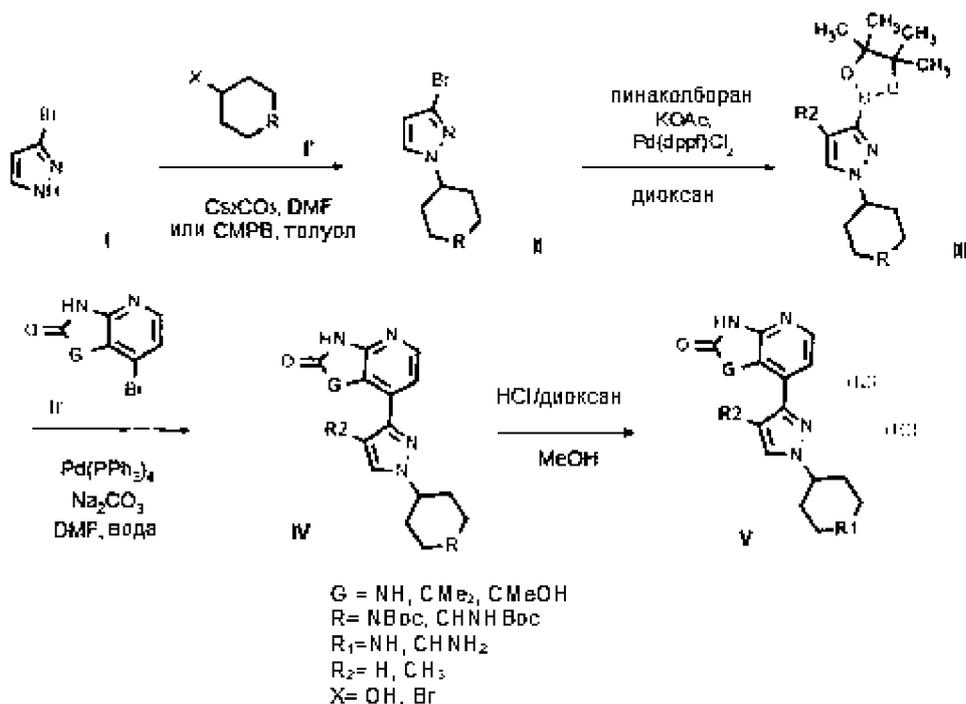
Стадия 2: Синтез 2-[1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-ил]циклобутил]ацетонитрил

Во флакон загружали бис(пинакол)диборан (1,5 г, 6,00 ммоль), ацетат калия (589 мг, 6,00 ммоль), 2-[1-(3-броминдазол-1-ил)циклобутил]ацетонитрил (580 мг, 2,00 ммоль), и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (147 мг, 0,200 ммоль) в безводном диоксане (20 мл). Флакон герметизировали, дегазировали в условиях вакуума и обратно заполняли аргоном. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч, затем оставляли достигать комнатной температуры, фильтровали, промывали EtOAc, концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества в виде коричневого маслянистого вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/EtOAc. Вещество переносили путем введения жидкой пробы в DCM на 70 г колонку. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 2-[1-[3-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-ил]циклобутил]ацетонитрила в виде оранжевого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,96 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,90 (dt, J = 12,4, 9,8 Гц, 2H), 2,66 – 2,56 (m, 2H), 2,28 – 2,11 (m, 1H), 2,01 – 1,88 (m, 1H), 1,36 (s, 12H); m/z = 256,3 [M+H] $^+$

Сочетание с остовом – общая методика («тиразол»)



Первая стадия: алкилирование или реакция Митцунобу

1а. Алкилирование (X = Br)

В Reacti-vial к раствору 3-бром-1H-пиразола **I** (200 мг, 1,36 ммоль) и *tert*-бутил-4-бромпиперидин-1-карбоксилата (431 мг, 1,63 ммоль, 1,2 экв.) в безводном DMF (14 мл, 0,1н) добавляли карбонат цезия (532 мг, 1,63 ммоль, 1,2 экв.). Смесь нагревали до 70°C в течение ночи. Добавляли *tert*-бутил-4-бромпиперидин-1-карбоксилат (431 мг, 1,63 ммоль, 2 экв.) и карбонат цезия (532 мг, 1,63 ммоль, 2 экв.), и нагревали смесь до 80°C в течение ночи. Снова добавляли *tert*-бутил-4-бромпиперидин-1-карбоксилат (2 экв.) и карбонат цезия (2 экв.), и нагревали смесь до 80°C еще в течение 4 часов. Добавляли воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органическую фазу сушили и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента DCM/EtOAc. Вещество переносили путем введения жидкой пробы в DCM. Представляющие интерес фракции (не обнаруживаемые в УФ) собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *tert*-бутил-4-(3-бромпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата **II** (266 мг, выход 54%) в виде бледного маслянистого

вещества. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 7,83 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,38 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 4,35 (tt, $J = 11,5, 4,0$ Гц, 1H), 4,03 (d, $J = 12,3$ Гц, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,04 – 1,92 (m, 2H), 1,73 (qd, $J = 12,4, 4,4$ Гц, 2H), 1,42 (s, 9H); $m/z = 276,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

1b. Реакция Митцунобу (X = OH)

К раствору 3-бром-1H-пиразола **I** (300 мг, 2,04 ммоль) и *трет*-бутил-*цис*-4-гидроксициклогексилкарбамата (1,32 г, 6,12 ммоль, 3 экв.) в безводном толуоле (10 мл, 0,2н) добавляли цианометилтрибутилфосфоран (1,7 мл, 6,12 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Раствор концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-N-[4-(3-бромпиразол-1-ил)циклогексил]карбамата **II** (288 мг, выход 41%) в виде желтого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ (м. д.) 7,79 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,34 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 4,09 (tt, $J = 11,9, 3,9$ Гц, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,04 – 1,65 (m, 6H), 1,51 – 1,20 (m, 11H), $m/z = 288,1-290,1$ $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$

Аналогичный синтез для последующих стадий

2. Сложные бороновые эфиры

В Reacti-vial загружали замещенные бромпиразолы **II** (0,806 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,21 ммоль, 1,5 экв.) и ацетат калия (2,42 ммоль, 3 экв.) в безводном диоксане (2,7 мл, 0,3н). Смесь дегазировали N_2 , и добавляли бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,081 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь фильтровали на дикалите и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества **III**. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример: Синтез *трет*-бутил-4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата ($\text{R} = \text{NH}\text{Boc}$, $\text{R}_2 = \text{H}$)

Темное маслянистое вещество, $m/z = 240,3$ $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$ (форма кислоты)

3. Сочетание по Сузуки

В Reacti-vial загружали сложные бороновые эфиры **III** (0,709 ммоль, 2 экв.), бромсодержащий остов **I'** (0,332 ммоль), карбонат натрия (0,996 ммоль, 3 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,0332 ммоль, 0,1 экв.) в смеси DMF (3,2 мл) и воды (0,6 мл). Флакон дегазировали азотом и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Добавляли воду, осадок фильтровали и солюбилизировали в DCM. Органическую фазу сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с

использованием градиента циклогексан/EtOAc. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением продуктов сочетания по Сузуки **IV**.

Пример: Синтез *трет*-бутил-4-[3-(3,3-диметил-2-оксо-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (R = NH₂, R₂ = H, G = CMe₂)

Желтое твердое вещество, выход 54%, ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м. д.) 11,01 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,49 (ddt, J = 11,4, 7,9, 4,0 Гц, 1H), 4,13 – 3,99 (m, 2H), 2,91 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 2,06 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 1,86 (qd, J = 12,4, 4,2 Гц, 2H), 1,45 (d, J = 14,7 Гц, 15H); m/z = 412,4 [M+H]⁺

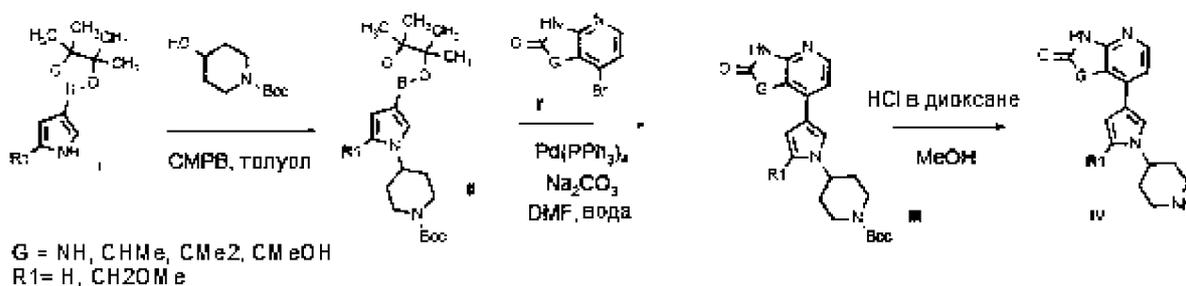
4. Снятие защиты

К раствору продуктов сочетания по Сузуки **IV** (0,18 ммоль) в безводном метаноле (0,16 мл, 0,1н) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (0,73 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали в условиях вакуума. Продукт растирали в DCM и сушили в условиях вакуума при 40°C в течение ночи с получением конечных соединений **IV** в виде гидрохлоридов.

Пример: Синтез дигидрохлорида 3,3-диметил-4-[1-(4-пиперидил)пиразол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (R = NH₂, R₂ = H, G = CMe₂)

Белый порошок, выход 73%, ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ (м. д.) 11,06 (s, 1H), 8,62-9,21 (m, 2H), 8,08 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,59 (tt, J = 10,3, 5,0 Гц, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,43 (br d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,02-3,14 (m, 2H), 2,13-2,29 (m, 4H), 1,48 (s, 6H); m/z = 312,1 [M+H]⁺

Сочетание с остовом – общая методика («тиррол»)



1. Реакция Митцунобу

В Reacti-vial емкостью 10 мл загружали 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиррол **I** (200 мг, 1,02 ммоль), *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (409 мг, 2,03 ммоль, 2 экв.) и безводный толуол (5 мл, 0,2н). Флакон герметизировали, и добавляли цианометилтрибутилфосфоран (0,55 мл, 2,03 ммоль, 2 экв.). Реакционную

смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Добавляли *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (409 мг, 2,03 ммоль, 2 экв.) и цианометилентрибутилфосфоран (0,55 мл, 2,03 ммоль, 2 экв.), и перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 4 ч. Снова добавляли *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (2 экв.) и цианометилентрибутилфосфоран (2 экв.), и перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение ночи. Реакцию останавливали, и удаляли растворитель в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали обращенно-фазовой хроматографии в нейтральных условиях (MeCN/вода). Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиррол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (106 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м. д.) 7,14 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 6,88 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 6,21 – 6,17 (m, 1H), 4,16 – 3,95 (m, 3H), 2,82 (s, 2H), 1,91 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 1,76 – 1,59 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,23 (s, 12H); m/z = 377,3 [M+H]⁺

2. Сочетание по Сузуки

В Reacti-vial загружали *трет*-бутил-4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиррол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат **II** (0,282 ммоль, 1,1 экв.), бромсодержащий остов **I'** (0,256 ммоль), карбонат натрия (81 мг, 0,768 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (30 мг, 0,0256 ммоль, 0,1 экв.) в смеси DMF (2,5 мл) и воды (0,5 мл). Флакон герметизировали, дегазировали азотом и перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакцию останавливали, реакционную смесь фильтровали через слой дикалита, а затем промывали DCM. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента циклогексан/EtOAc, а затем градиента толуол/ацетон. Представляющие интерес фракции собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением целевых продуктов **III**.

Пример: Синтез *трет*-бутил-4-[3-(2-оксо-1,3-дигидроимидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)пиррол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (G = NH)

Белое твердое вещество; выход 13%; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м. д.) 11,22 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 5,2, 1,4 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,12 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,05 – 1,69 (m, 4H), 1,44 (s, 9H); m/z = 384,5 [M+H]⁺

3. Снятие защиты

К раствору продуктов сочетания по Сузуки **III** (0,032 ммоль) в безводном метаноле (0,16 мл, 0,2н) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (0,36 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционную смесь фильтровали, продукт промывали пентаном и сушили в условиях вакуума при 40°C с получением конечных соединений в виде гидрохлоридов.

Пример 6: Синтез дигидрохлорида 7-[1-(4-пиперидил)пиррол-3-ил]-1,3-дигидроимидазо[4,5-b]пиридин-2-она (G = NH)

Белый порошок; выход 50%, ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ (м. д.) 11,77 (br s, 1H), 10,97 (br s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,89 (br s, 1H), 7,82 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,00 (t, J = 2,2 Гц, 1H), 6,70 (br s, 1H), 4,28 (tt, J = 11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,53 (br s, 1H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,05 (q, J = 12,1 Гц, 2H), 2,23 (br d, J = 12,5 Гц, 2H), 2,06-2,18 (m, 2H); m/z = 284,2 [M+H]⁺

Пример 2 – Биологические методы анализа

Анализ ингибирования РКС-тета и РКС-дельта

Биохимическую активность РКС-тета и РКС-дельта измеряли с использованием HTRF-набора KinEASEkit для анализа РКС-тета в соответствии с инструкциями производителя (Cisbio, кат. № 61ST1PEJ). Вкратце, к киназному буферному компоненту набора добавляли 10 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT и 0,1% Tween 20. Для анализа РКС-тета добавляли субстрат STK и АТФ с получением конечной аналитической концентрации, равной 525 нМ и 6,5 мкМ, соответственно. Для анализа РКС-дельта добавляли субстрат STK и АТФ с получением конечной аналитической концентрации, равной 243 нМ и 5,7 мкМ, соответственно. Реагенты для детектирования, стрептавидин-XL665 и конъюгат STK-антитело-криптит, смешивали в соответствии с инструкциями производителя. Тестируемые соединения разбавляли в DMSO с получением серии из 10 доз с полулогарифмическим шагом; 10 нл каждой дозы соединения вносили в 384-луночные планшеты. Рекombинантную РКС-тета (His-меченая 362-706) или РКС-дельта (His-меченая 345-676) человека разбавляли в киназном буфере с получением конечной аналитической концентрации, равной 10 нг/мл, и добавляли к тестируемому соединению на 30 минут на льду. Реакцию инициировали добавлением субстрата и АТФ и инкубировали при 25°C в течение 30 минут или 20 минут для анализа РКС-тета и РКС-дельта, соответственно. Добавляли реагенты для детектирования, и инкубировали планшет в темноте в течение 2 часов. Флуоресценцию измеряли в HTRF-режиме на планшетном ридере Envision 2103 с заданными значениями длины волны возбуждения при 665 нм и испускания при 620 нм. Для каждой лунки рассчитывали соотношение сигналов испускания акцептора и донора. Выраженные в процентах значения ингибирования рассчитывали исходя из соотношений HTRF для различных доз и

аппроксимировали по 4-параметрической логистической кривой с определением значений IC_{50} (см. Таблицу 1).

Анализ высвобождения IL-2 эффекторными Т-клетками памяти

Опосредованное тестируемыми соединениями ингибирование NFκB-передачи сигналов в Т-клетках оценивали путем количественного анализа секреции IL-2 эффекторными Т-клетками памяти (ТЕМ) человека при обработке и стимуляции. ТЕМ-клетки человека выделяли из лейкоцитарно-тромбоцитарного слоя клеток крови, полученных от здоровых доноров банка крови Франции. Сначала, мононуклеарные клетки периферической крови (РВМС) очищали от лейкоцитарно-тромбоцитарного слоя, разбавленного DPBS (Gibco, кат. № 14190-094) в соотношении 1:1, методом центрифугирования в градиенте плотности Pancoll (PAN BIOTECH, кат. № P04-60500) при 400 g в течение 20 минут. ТЕМ-клетки дополнительно обогащали методом негативной иммуномагнитной сортировки клеток с использованием набора для выделения $CD4^+$ эффекторных Т-клеток памяти человека (Miltenyi, кат. № 130-094-125) в соответствии с инструкциями производителя. Аликвоты по 3×10^6 очищенных ТЕМ-клеток хранили до использования замороженными в среде Cryo-SFM (PromoCell, кат. № C-29912) в атмосфере азота. Чистоту клеток подтверждали методом проточного цитометрического анализа 200 000 PFA-фиксированных клеток, предварительно меченых моноклональными анти-CD4-PerCP-Cy5.5 антителами (BD Pharmigen, кат. № 332772), анти-CD8-V500 антителами (BD Biosciences, кат. № 561617), анти-CD14-Pacific Blue антителами (Biolegend, кат. № 325616), анти-CD45 RA-FITC антителами (Biolegend, кат. № 304106) и анти-CCR7-APC антителами (в наборе для выделения $CD4^+$ эффекторных Т-клеток памяти человека, Miltenyi, кат. № 130-094-125).

ТЕМ-клетки ресуспендировали в полной среде RPMI, состоящей из: RPMI 1640 (Gibco, кат. № 31870-025), 10% термоинактивированной эмбриональной бычьей сыворотки (Sigma, кат. № F7524), 2 mM GlutaMAX (Gibco, кат. № 35050-038), 1 mM пирувата натрия 100× (Gibco, кат. № 11360-039), 1% MEM-раствора заменимых аминокислот (Gibco, кат. № 11140-035) и 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина (Sigma-Aldrich, кат. № 11074440001). Клетки в количестве 5000 клеток на лунку помещали в 384-луночные планшеты с прозрачными плоским дном (Corning, кат. № 3770). Для стимуляции клеток в каждую лунку добавляли 5000 парамагнитных микрочастиц Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28 (Gibco, кат. № 11132D). В завершение, к клеткам в трех повторениях также добавляли 10 доз тестируемого соединения, предварительно приготовленных в DMSO методом полулогарифмического ступенчатого разбавления. Конечная концентрация DMSO в лунках составляла 0,1% в

общем объеме полной среды, равном 100 мкл. Планшеты инкубировали в течение 24 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. После инкубирования суспензии клеток центрифугировали при 400 г, культуральные супернатанты извлекали и хранили при -80°C. Жизнеспособность клеток оценивали методом проточной цитометрии после окрашивания клеток закрепляемого красителя для оценки жизнеспособности клеток eFluor 780 (Invitrogen, кат. № 65-0865-14). В клеточных супернатантах определяли уровни IL-2 с использованием HTRF-набора для детекции IL-2 человека (Cisbio, кат. № 62HIL02PEN). Данные по IL-2 для различных доз соединений аппроксимировали по 4-параметрической логистической кривой с определением значений IC₅₀, соответствующей концентрации соединения, приводящей к снижению уровней IL-2 на 50% относительно максимальных уровней, наблюдаемых в каждом эксперименте. Данные по жизнеспособности анализировали аналогичным образом для исключения цитотоксичности как причины снижения IL-2 (см. Таблицу 1).

Таблица 2: Биохимические данные для типовых соединений согласно настоящему раскрытию. В указанных колонках данные группировали по категориям А - Н, как указано ниже, в зависимости от измеренной величины.

Пример №	PKC-тета HTRF pIC ₅₀	PKC-тета HTRF pIC ₅₀ (группа)	PKC-тета IL2 pIC ₅₀	PKC-тета IL2 pIC ₅₀ (группа)	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта (группа)
1	6,1	G	5,5	G	1	G
2	5,1	H	5,0	G	0,2	G
3	6,7	F	5,2	G	1	F
4	6,0	H	5,4	G	2	F
5	7,1	E	6,9	E	1	F
6	7,4	E	6,2	F	3	F
7	7,4	E	6,3	F	6	E
8	8,1	C	6,9	E	5	E
9	8,7	B	7,4	D	15	D
10	7,4	E	6,2	F	12	D
11	7,2	E	5,8	G	4	F
12	8,1	C	6,7	E	11	D
13	7,4	E	6,2	F	4	F
14	8,5	C	7,3	D	3	F
15	8,6	B	7,4	D	14	D
16	8,3	C	7,2	D	18	D
17	8,0	D	6,4	F	7	E
18	7,9	D	6,5	F	11	D

Пример №	PKC-тета HTRF pIC ₅₀	PKC-тета HTRF pIC ₅₀ (группа)	PKC-тета IL2 pIC ₅₀	PKC-тета IL2 pIC ₅₀ (группа)	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта (группа)
19	8,4	C	7,3	D	9	E
20	7,8	D	6,7	E	13	D
21	7,3	E	6,0	G	9	E
22	8,0	C	6,5	F	15	D
23	9,3	A	7,5	C	11	D
24	8,4	C	7,2	D	9	E
25	9,3	A	7,7	C	6	E
26	8,5	C	7,1	D	11	D
27	7,3	E	5,8	G	5	E
28	8,7	B	7,5	C	15	D
29	9,4	A	7,4	D	24	C
30	8,9	B	7,3	D	14	D
31	8,9	B	7,4	D	22	C
32	8,1	C	7,0	E	13	D
33	8,5	B	7,2	D	22	C
34	8,8	B	7,4	D	12	D
35	8,5	C	7,0	D	11	D
36	8,3	C	6,9	E	14	D
37	8,6	B	7,6	C	19	D
38	8,9	B	7,7	C	16	D
39	9,7	A	8,0	B	10	E
40	9,7	A	7,8	C	17	D
41	9,4	A	7,8	C	14	D
42	7,6	D	6,4	F	N/D	N/D
43	8,1	C	6,5	F	11	D
44	7,5	E	6,6	E	14	D
45	7,4	E	6,0	G	15	D
46	8,2	C	6,8	E	3	F
47	9,2	A	7,6	C	12	D
48	6,5	F	6,1	F	33	B
49	8,2	C	6,5	E	3	F
50	9,1	A	7,7	C	11	D
51	9,3	A	7,8	C	11	D
52	8,4	C	7,4	D	8	E
53	8,3	C	7,0	D	13	D
54	8,6	B	7,1	D	22	C

Пример №	PKC-тета HTRF pIC ₅₀	PKC-тета HTRF pIC ₅₀ (группа)	PKC-тета IL2 pIC ₅₀	PKC-тета IL2 pIC ₅₀ (группа)	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта (группа)
55	8,2	C	6,8	E	4	F
56	8,7	B	7,3	D	15	D
57	8,9	B	7,3	D	14	D
58	9,3	A	8,0	C	18	D
59	9,2	A	7,7	C	11	D
60	8,4	C	7,0	E	8	E
61	8,7	B	7,3	D	16	D
62	9,5	A	8,8	A	3	F
63	7,5	D	5,9	G	17	D
64	8,6	B	7,1	D	28	C
65	7,3	E	6,4	F	28	C
66	8,4	C	7,0	D	21	C
67	7,5	E	6,4	F	9	E
68	9,6	A	8,0	C	12	D
69	7,0	E	5,9	G	9	E
70	8,1	C	6,9	E	20	C
71	8,1	C	6,9	E	22	C
72	7,9	D	6,7	E	20	D
73	7,5	D	6,2	F	10	D
74	6,5	F	6,2	F	33	B
75	8,7	B	7,3	D	19	D
76	8,5	B	7,0	D	22	C
77	9,0	A	7,9	C	11	D
78	9,0	A	7,3	D	10	D
79	8,9	B	7,3	D	15	D
80	9,1	A	7,7	C	9	E
81	7,5	E	6,1	F	20	C
82	9,1	A	7,3	D	12	D
83	8,8	B	7,2	D	13	D
84	7,5	E	5,9	G	14	D
85	7,3	E	5,9	G	10	E
86	7,5	D	5,9	G	26	C
87	9,0	A	7,3	D	38	B
88	8,4	C	6,7	E	14	D
89	8,6	B	7,1	D	32	B
90	9,0	A	7,8	C	11	D

Пример №	PKC-тета HTRF pIC ₅₀	PKC-тета HTRF pIC ₅₀ (группа)	PKC-тета IL2 pIC ₅₀	PKC-тета IL2 pIC ₅₀ (группа)	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта	Селективность PKC-тета/ PKC-дельта (группа)
91	8,1	C	6,9	E	19	D
92	7,9	D	6,8	E	15	D
93	8,4	C	7,3	D	10	E
94	8,4	C	6,9	E	23	C
95	9,9	A	8,8	A	25	C
96	8,7	B	7,6	C	17	D
97	8,6	B	7,4	D	23	C
98	7,5	D	6,0	G	57	A
99	7,0	E	6,4	F	105	A
100	8,1	C	7,0	D	29	C
101	7,6	D	6,2	F	42	B
102	8,2	C	N/D	N/D	46	B
103	8,6	B	7,2	D	22	C
104	9,1	A	7,9	C	17	D
105	7,9	D	6,4	F	33	B
106	9,1	A	7,9	C	15	D
107	7,7	D	6,2	F	23	C
108	8,5	B	7,3	D	17	D
109	7,7	D	6,3	F	11	D
110	7,6	D	6,0	G	29	C
111	8,0	D	6,4	F	7	E
112	8,5	B	7,2	D	22	C

Для PKC-тета HTRF:

A означает измеренное значение pIC₅₀, равное 9,0 или более;

B означает измеренное значение pIC₅₀ от 8,5 до 9,0;

C означает измеренное значение pIC₅₀ от 8,0 до 8,5;

D означает измеренное значение pIC₅₀ от 7,5 до 8,0;

E означает измеренное значение pIC₅₀ от 7,0 до 7,5;

F означает измеренное значение pIC₅₀ от 6,5 до 7,0;

G означает измеренное значение pIC₅₀ от 6,0 до 6,5;

H означает измеренное значение pIC₅₀ < 6,0.

Для PKC-тета CD4Tc IL-2:

A означает измеренное значение pIC₅₀ от 8,5 до 9,0;

B означает измеренное значение pIC₅₀ от 8,0 до 8,5;

С означает измеренное значение pIC_{50} от 7,5 до 8,0;

D означает измеренное значение pIC_{50} от 7,0 до 7,5;

E означает измеренное значение pIC_{50} от 6,5 до 7,0;

F означает измеренное значение pIC_{50} от 6,0 до 6,5;

G означает измеренное значение $pIC_{50} < 6,0$.

Для селективности РКС-тета/РКС-дельта:

A означает соотношение от 50 до 120;

B означает соотношение от 30 до 50;

C означает соотношение от 20 до 30;

D означает соотношение от 10 до 20;

E означает соотношение от 5 до 10;

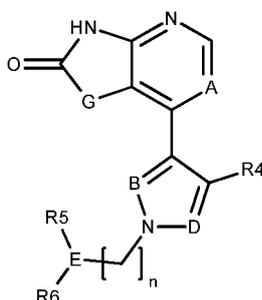
F означает соотношение от 1 до 5;

G означает соотношение от 0 до 1.

В приведенные выше примеры могут быть внесены модификации в пределах объема настоящего изобретения, как определено в прилагаемой формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурной формулой I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или смесь стереоизомеров, таутомер или изотопная форма, или фармацевтически активный метаболит, или их комбинации, где:

A выбран из группы, состоящей из: N, C-R^a, где R^a выбран из водорода, галогена, C1-3 алкила и CN;

G выбран из группы, состоящей из: CR¹R²; O; и NR¹;

R¹ и R² независимо выбраны из группы, состоящей из: водорода, галогена, C1-3 алкила; C3-7 циклоалкила; C1-3 алкоксила; C2-6 циклоалкоксила; C2-6 алкилалкокси; гидроксила; C1-3 алкилгидроксила; амина; C1-3 алкиламино; C1-4 аминоалкила; C2-7 алкиламиноалкила; и C1-3 галогеналкила; или

R¹ и R² вместе формируют 3-5-членное необязательно замещенное спирокарбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

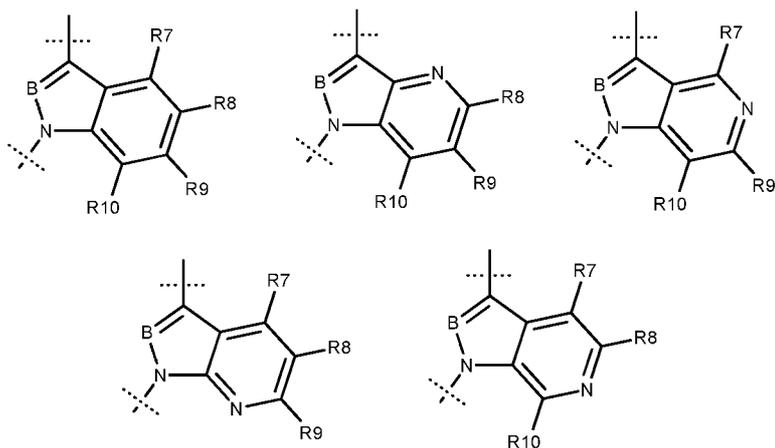
B выбран из группы, состоящей из: N; C-H и C-галогена;

D выбран из группы, состоящей из: N и C-R³;

R³ выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила; C1-3 алкокси; C2-5 алкилалкокси; и галогена;

R⁴ выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила; OMe; и галогена; или

в случаях, когда D представляет собой C-R³, R³ и R⁴ объединены вместе с формированием необязательно замещенного арильного или гетероарильного кольца, характеризующегося структурой, выбранной из группы, состоящей из:



где

R7 выбран из группы, состоящей из: водорода; и галогена;

R8 выбран из группы, состоящей из: водорода; и галогена;

R9 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 галогеналкила; и галогена;

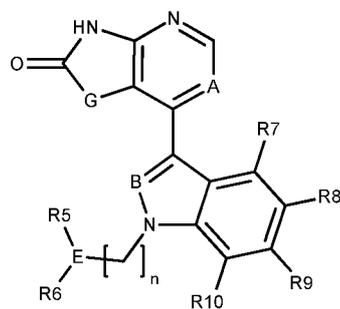
R10 выбран из группы, состоящей из: водорода; галогена; C1-3 галогеналкила; C1-3 галогеналкокси; и где:

n выбран из группы, состоящей из: 0; и 1;

E выбран из группы, состоящей из: C-H и C-R^a, где R^a выбран из группы, состоящей из галогена; C1-3 алкила; C1-3 алкилгидрокси; C1-3 галогеналкила; C2-6 алкилалкокси и C1-3 алкилнитрила;

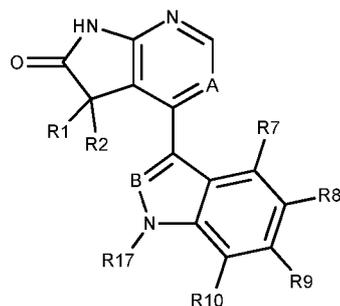
R5 и R6 объединены вместе с формированием необязательно замещенного, необязательно связанного мостиковой связью 4-8-членного насыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца.

2. Соединение по п. 1, характеризующееся структурной формулой II:



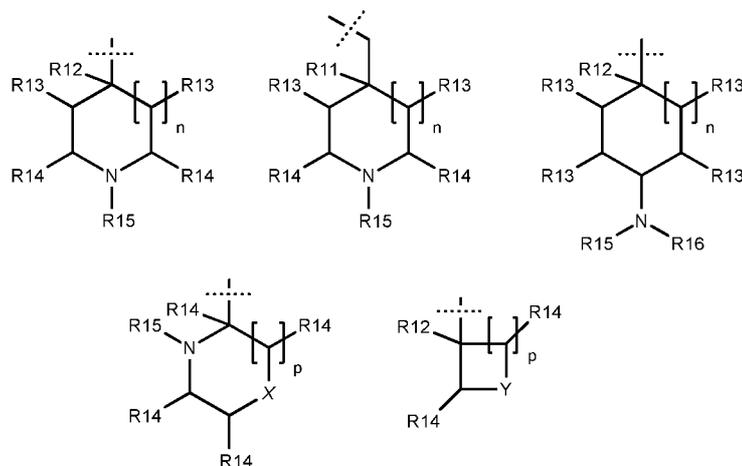
II

3. Соединение по п. 1 или п. 2, характеризующееся структурной формулой **IIa**:



IIa

где R17 выбран из группы, состоящей из:



где

R11 выбран из группы, состоящей из: водорода; галогена и C1-2 алкила;

R12 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила; C1-3 алкилгидроксила; и C1-2 алкилнитрила;

R13 выбран из группы, состоящей из: водорода; галогена и C1-2 алкила;

R14 выбран из группы, состоящей из: водорода и C1-2 алкила;

R15 выбран из группы, состоящей из: водорода и C1-2 алкила;

R16 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила; C1-3 алкилгидрокси; и C1-3 алкилалкокси;

n выбран из группы, состоящей из: 0 и 1;

p выбран из группы, состоящей из: 1 и 2;

X выбран из группы, состоящей из: CH₂ и O;

Y выбран из группы, состоящей из: CH₂; O; NH и NMe.

4. Соединение по п. 3, где:

R1 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me, Et, OMe, OEt, OH, NH₂, NHMe и NHEt;

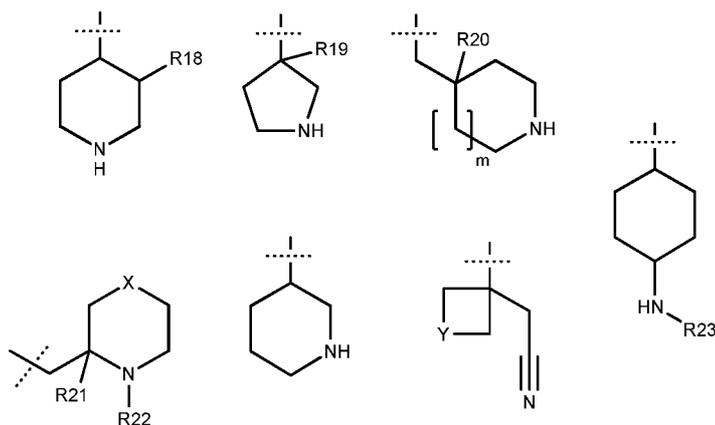
R2 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me и Et; или

R1 и R2 вместе формируют 3-5-членное необязательно замещенное спирокарбоциклическое или гетероциклическое кольцо; в частности 4-5-членное необязательно замещенное карбоциклическое или гетероциклическое спирокольцо; где согласно вариантам осуществления карбоциклическое или гетероциклическое спирокольцо является незамещенным; где согласно альтернативным вариантам осуществления карбоциклическое или гетероциклическое спирокольцо замещено одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из: C1-2 алкила, галогена; C1-2 галогеналкила; гидроксила; и C1-2 алкоксила;

A выбран из группы, состоящей из: C-H; C-F; C-Cl и C-Br;

B выбран из группы, состоящей из: N; C-H, C-F; C-Cl и C-Br;

R17 выбран из группы, состоящей из:



где:

R18 выбран из группы, состоящей из: водорода; и галогена;

R19 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила; C1-3 алкилгидрокси;

m выбран из группы, состоящей из: 0 и 1;

R20 выбран из группы, состоящей из: водорода; галогена;

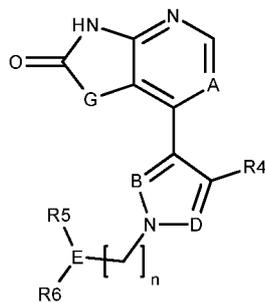
X выбран из группы, состоящей из: CH₂ и O;

каждый R21 и R22 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода и C1-3 алкила;

Y выбран из группы, состоящей из: CH₂; O и NH;

R23 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила.

5. Соединение по п. 1, характеризующееся структурной формулой **III**:



III

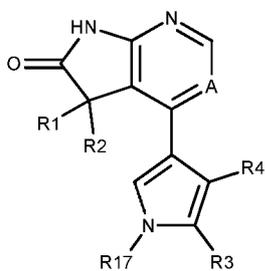
где

D выбран из группы, состоящей из: N; C-H и C-R3;

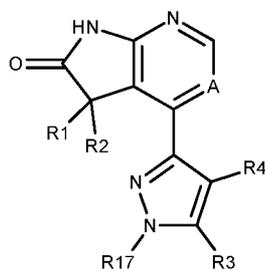
R3 выбран из группы, состоящей из: C1-3 алкила; C2-5 алкилалкокси; C1-3 галогеналкила и галогена;

R4 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C2-5 алкилалкоксила; C1-3 галогеналкила и галогена.

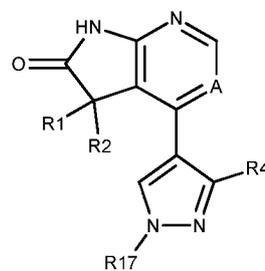
6. Соединение по п. 5, характеризующееся структурной формулой **IIIa**, **IIIb** или **IIIc**:



IIIa



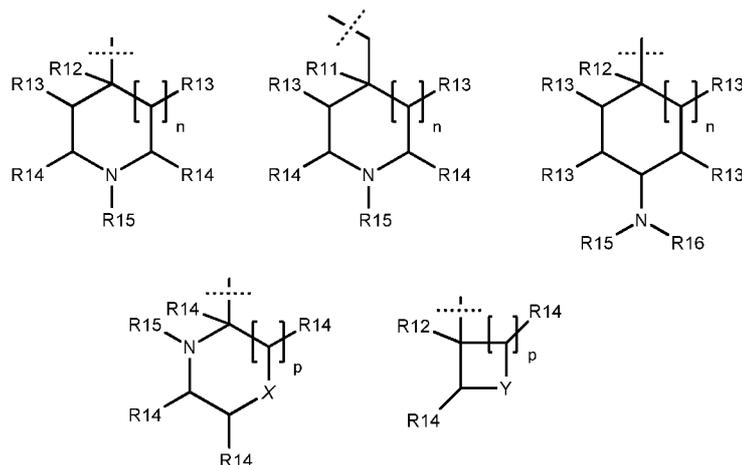
IIIb



IIIc

где

R17 выбран из группы, состоящей из:



где

R11 выбран из группы, состоящей из: водорода; галогена и C1-2 алкила;

R12 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила; C1-3 алкилгидроксила; и C1-2 алкилнитрила;

R13 выбран из группы, состоящей из: водорода; галогена и C1-2 алкила;

R14 выбран из группы, состоящей из: водорода и C1-2 алкила;

R15 выбран из группы, состоящей из: водорода и C1-2 алкила;

R16 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила; C1-3 алкилгидроксила; и C1-3 алкилалкоксила;

n выбран из группы, состоящей из: 0 и 1;

p выбран из группы, состоящей из: 1 и 2;

X выбран из группы, состоящей из: CH₂ и O;

Y выбран из группы, состоящей из: CH₂, O, NH и NMe.

7. Соединение по п. 6, где:

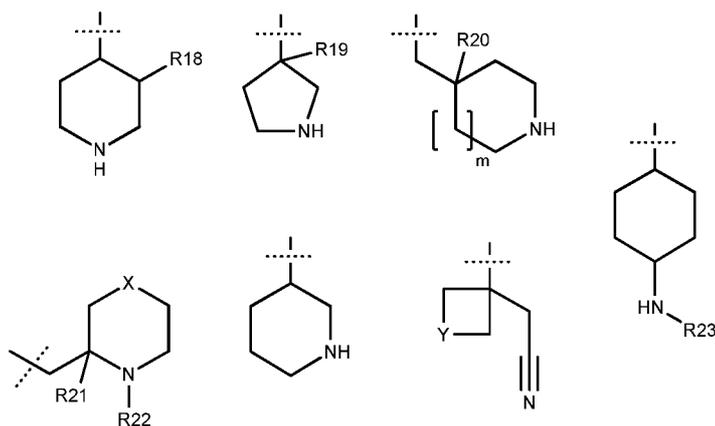
R1 выбран из группы, состоящей из: водорода, Me, Et, OMe, OH, NH₂ и NHMe;

R2 выбран из группы, состоящей из: водорода; Me; и Et; или

R1 и R2 вместе формируют 3-5-членное необязательно замещенное спирокарбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

A выбран из группы, состоящей из: C-H, C-F, C-Cl и C-Br;

R17 выбран из группы, состоящей из:



где:

R18 выбран из группы, состоящей из: водорода и галогена;

R19 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; C1-3 галогеналкила; C1-3 алкила и гидроксила;

m выбран из группы, состоящей из: 0 и 1;

R20 выбран из группы, состоящей из: водорода и галогена;

X выбран из группы, состоящей из: CH₂; и O;

каждый R21 и R22 независимо выбран из группы, состоящей из: водорода и C1-3 алкила;

Y выбран из группы, состоящей из: CH₂; O и NH;

R23 выбран из группы, состоящей из: водорода; C1-3 алкила; и C1-3 галогеналкила.

8. Соединение в соответствии с Таблицей 1, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или смесь стереоизомеров, таутомер или изотопная форма, или фармацевтически активный метаболит, или их комбинации.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 – 8 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или смесь стереоизомеров, таутомер или изотопную форму, или фармацевтически активный метаболит, или их комбинации, и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

10. Соединение по любому из пп. 1 – 8 или фармацевтическая композиция по п. 9 для применения при лечении нарушения или заболевания, выбранного из аутоиммунных нарушений и/или воспалительных заболеваний и/или онкологического заболевания и/или злокачественных опухолей и/или инфекции и репликации ВИЧ.

11. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 10, где нарушение или заболевание выбрано из группы, состоящей из: ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза и атопического дерматита.

12. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 10 или п. 11, где соединение представляет собой ингибитор РКС-тета.

13. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 10 – 12, где применение представляет собой способ, включающий в себя введение соединения перорально, местно, путем ингаляции, путем интраназального введения, или системно путем внутривенной, интраперитонеальной, подкожной или внутримышечной инъекции.

14. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 10 – 13, где применение представляет собой способ, включающий в себя введение соединения по любому из пп. 1 – 8 в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами.

15. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 14, где введение включает в себя введение соединения по любому из пп. 1 – 8 одновременно, последовательно или по отдельности с одним или более дополнительными терапевтическими средствами.

16. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 10 – 15, которое включает в себя введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1 – 8, где эффективное количество в крови субъекта составляет приблизительно от 5 нМ приблизительно до 10 мкМ.