

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047759**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.09.05

(21) Номер заявки
202390628

(22) Дата подачи заявки
2021.08.18

(51) Int. Cl. *A61P 1/16* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TLR9**

(31) **63/067,389**

(32) **2020.08.19**

(33) **US**

(43) **2023.04.12**

(86) **PCT/US2021/046475**

(87) **WO 2022/040293 2022.02.24**

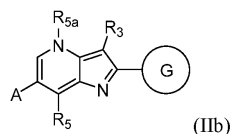
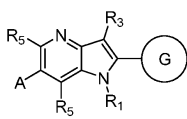
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:
**Лиу Чунджиан, Рэгуэйро-Рэн Алисия
(US)**

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

(56) **WO-A1-2019125977**
WO-A1-2013092467
WO-A1-2019126082
WO-A1-2019126253

(57) Раскрыты соединения формул (Ia-2) и (IIb)



или их стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли. Кроме того, раскрыты применения таких соединений для лечения патологического фиброза, а также фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Эти соединения являются пригодными для применения в целях лечения, предотвращения или замедления фиброзных заболеваний.

B1**047759****047759****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной патентной заявки США № 63/067389, поданной 19 августа 2020 г., которая во всей своей полноте включена в настоящий документ.

Область и предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Настоящее изобретение в целом относится к замещенным гетероарильным соединениям, пригодным для применения в качестве ингибиторов передачи сигнала через толл-подобный рецептор 9 (TLR9). В настоящем документе представлены замещенные гетероарильные соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению и являются применимыми для лечения состояний, связанных с модуляцией TLR9, таких как воспалительные и аутоиммунные заболевания, и к способам ингибирования активности TLR9 у млекопитающих.

Толл-подобные рецепторы (TLR) представляют собой трансмембранные белки, обладающие способностью инициировать воспалительную реакцию при распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) или ассоциированных с микроорганизмами молекулярных паттернов (MAMP). Всего было идентифицировано 10 человеческих TLR, которые могут быть расположены на клеточной поверхности или, как в случае TLR7, 8 и 9, в эндолизосомах. TLR9 распознает метилированную одноцепочечную ДНК, содержащую цитозин-фосфат-гуаниновые (CpG) мотивы, которые обычно обнаруживаются в бактериальной и митохондриальной ДНК (мтДНК). TLR9 может способствовать фиброгенезу, способствуя воспалению через MyD88-зависимый сигнальный путь, который в конечном итоге опосредует активацию IL-6, IFN- α , IL-1 β и TNF- α среди других цитокинов (Barton G.M., Kagan J.C. (2009), *Nat. Rev. Immunol.*, 9(8), 535-42; Li X., Jiang S., Tapping R.I. (2010), *Cytokine*, 49(1), 1-9).

Уровни TLR9 выше в биоптатах легкого пациентов с быстрым прогрессированием идиопатического легочного фиброза (IPF), чем у здоровых или стабильных пациентов с прогрессирующим IPF (*Sci. Transl. Med.*, 2010, 2(57):57ra82). Циркулирующая мтДНК, представляющая собой лиганд для TLR9, недавно была идентифицирована как основанный на механизме прогностический биомаркер IPF (*Am. J. Resp. and Crit. Care Med.*, 2017, 196(12), 1502). Кроме того, было замечено, что TLR9 активируется при неалкогольном стеатогепатите (NASH) у человека и мыши (*Clin. Sci.*, 2017, 131(16), 2145), в то время как митохондриальная ДНК гепатоцитов управляет NASH посредством активации TLR9 (*J. Clin. Inv.*, 2016, 126(3), 859). Соответственно, предполагается, что ингибиторы/антагонисты TLR9 будут эффективны в качестве новых терапевтических средств для лечения фиброзных заболеваний.

Ингибирование TLR9 было признано потенциальным путем лечения фиброзных заболеваний, таких как идиопатический легочный фиброз (Trujillo et al., *Sci. Transl. Med.* 2010, 2(57):57ra82; Yoshizaki et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 2016 Oct; 75(10): 1858-65), неалкогольный стеатогепатит (Garcia-Martinez et al., *J. Clin. Invest.*, 2016, 126: 859-864; Gabele et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008; 376:271-276), поражение печени (Shaker et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2016, 112:90-101; Hogue et al., *J. Immunol.*, 2013, 190:4297-304) и склеродермия (системный склероз или SSc) (Yoshizaki et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 2016 Oct; 75(10): 1858-65); а также сердечная недостаточность (Oka et al., *Nature*, 485, 251-255 (2012)) и гипертония (McCarthy et al., *Cardiovascular Research*, 2015, 119-130).

Остается потребность в соединениях, пригодных для применения в качестве ингибиторов TLR9. Кроме того, остается потребность в соединениях, пригодных для применения в качестве ингибиторов TLR9 и обладающих селективностью по отношению к TLR7 или TLR8.

Принимая во внимание состояния, при которых может оказаться полезным лечение, включающее модуляцию толл-подобных рецепторов, сразу становится очевидным, что новые соединения, способные ингибировать TLR9, и способы применения этих соединений могут обеспечить существенные терапевтические преимущества для широкого круга пациентов.

Заявители обнаружили сильнодействующие соединения, обладающие активностью в качестве ингибиторов TLR9. Кроме того, заявители обнаружили соединения, обладающие активностью в качестве ингибиторов TLR9 и селективные по отношению к TLR7 или TLR8. Эти соединения предназначены для применения в качестве фармацевтических препаратов с желательными значениями устойчивости, биодоступности, терапевтического индекса и токсичности, которые важны для их применимости в качестве лекарственных средств.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к новому классу замещенных гетероарильных соединений, которые, как было установлено, представляют собой эффективные ингибиторы передачи сигналов через TLR9. Эти соединения предназначены для применения в качестве фармацевтических препаратов с желательными значениями устойчивости, биодоступности, терапевтического индекса и токсичности, которые важны для их применимости в качестве лекарственных средств.

Согласно настоящему изобретению предложены соединения формулы (I), которые являются применимыми в качестве ингибиторов передачи сигналов через толл-подобный рецептор 9 и которые могут быть использованы для лечения фиброзных заболеваний, или их стереоизомеры, N-оксиды, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен способ ингибирования толл-подобного рецептора 9, включающий введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен способ лечения фиброзных заболеваний, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью толл-подобного рецептора 9, включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены способы и промежуточные соединения для получения соединений формулы (I), включая их соли, сольваты и пролекарства.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложено по меньшей мере одно из соединений формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств для применения в терапии.

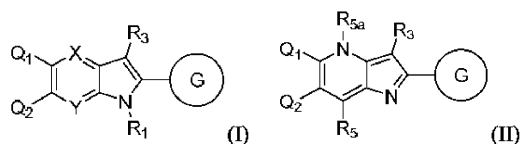
Кроме того, согласно настоящему изобретению предложено применение по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств для производства лекарственного средства для лечения или профилактики состояний, связанных с толл-подобным рецептором 9, таких как аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, пролиферативные заболевания.

Соединение формулы (I) и композиции, содержащие соединения формулы (I), можно использовать для лечения, предотвращения или устранения различных состояний, связанных с толл-подобным рецептором 9. Фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, являются применимыми в целях лечения, предотвращения или замедления прогрессирования заболеваний или нарушений в различных терапевтических областях, таких как аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и пролиферативные заболевания.

Эти и другие признаки настоящего изобретения будут изложены в расширенной форме по мере продолжения раскрытия.

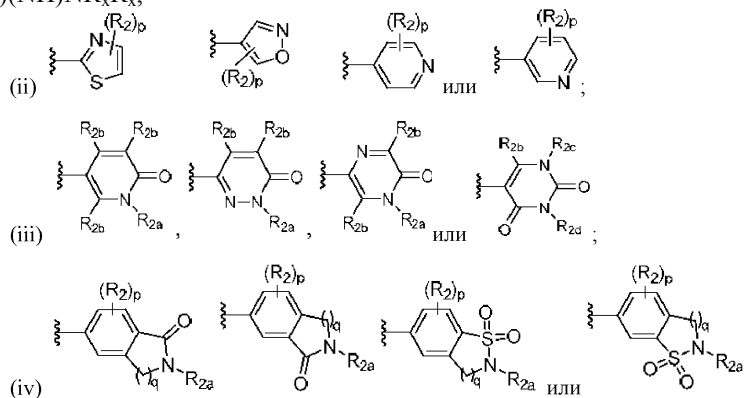
Подробное раскрытие настоящего изобретения

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предложено по меньшей мере одно соединение формулы (I) или формулы (II)

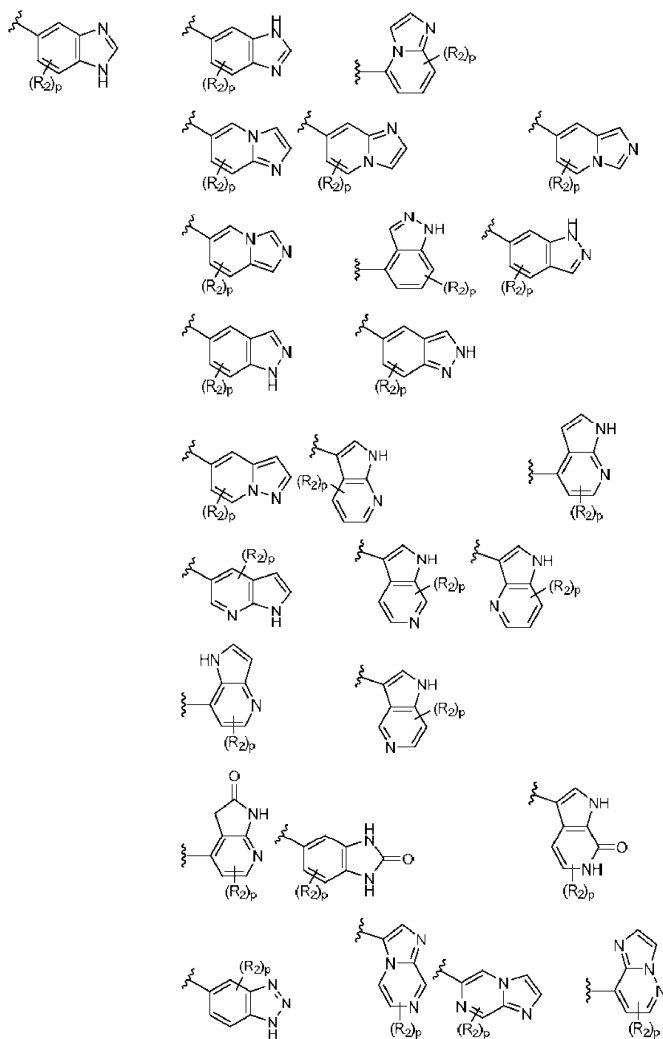


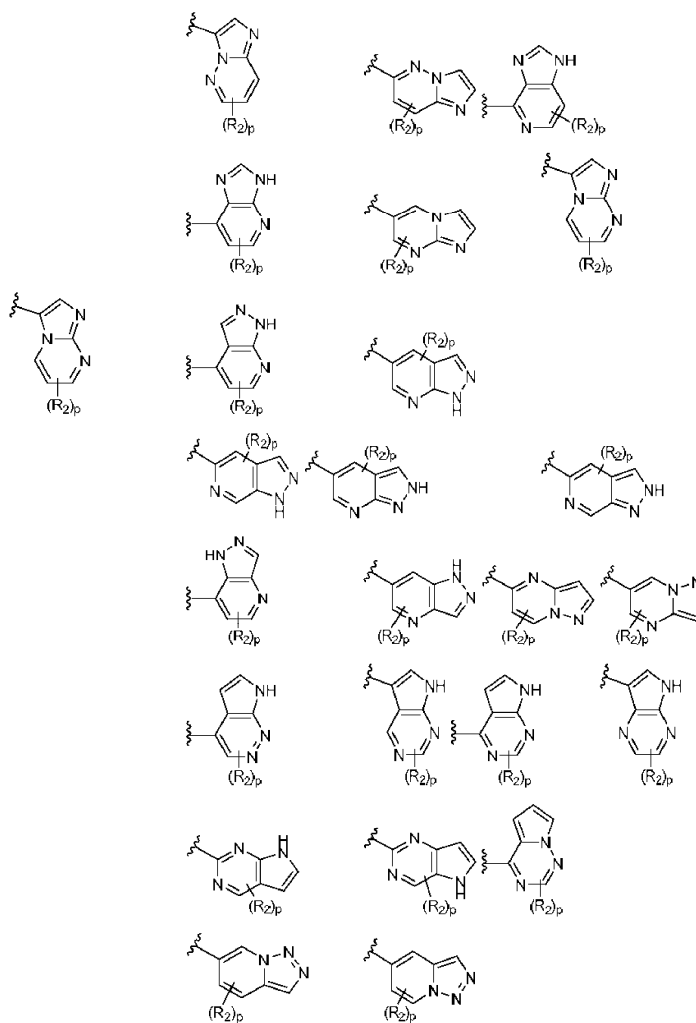
или их стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем один из X и Y представляет собой N, а другой из X и Y представляет собой CR₅; один из Q₁ и Q₂ представляет собой A, а другой из Q₁ и Q₂ представляет собой R₅; G представляет собой:

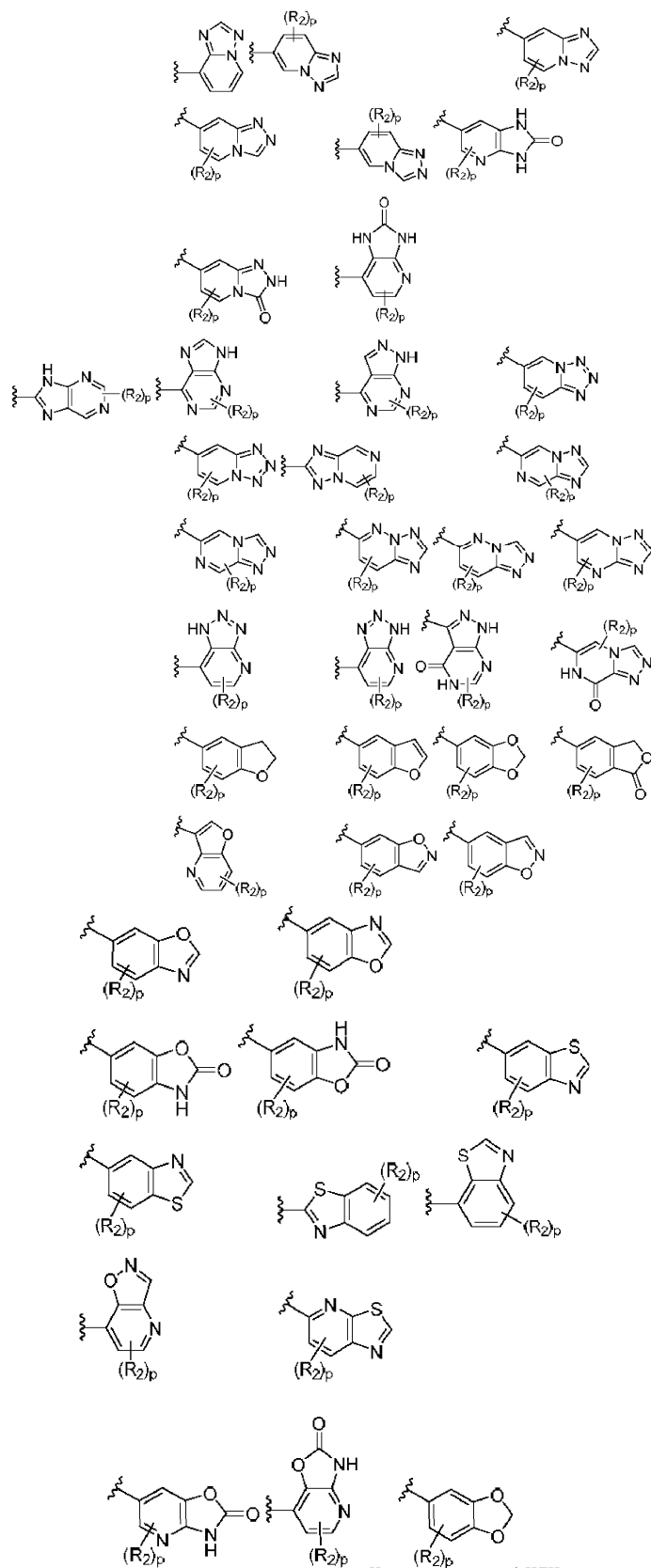
(i) фенил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, C₁₋₂алкокси, C₁₋₂фторалкокси, C₃₋₄циклоалкила, -C(O)NR_yR_y, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂(фенил), -S(O)₂(циклопропил), -S(O)₂NR_xR_x и -S(O)(NH)NR_xR_x;



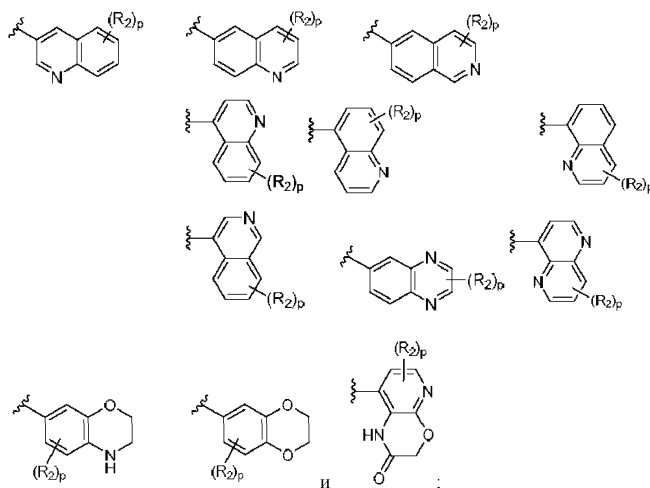
(v) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из







(vi) 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из



A представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил, пиримидинил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых является замещенным и содержит -L- R_4 и от 0 до 1 R_{4b} ;

L представляет собой связь, $-CR_xR_x-$ или $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$;

R_1 представляет собой водород, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-4} циклоалкил;

каждый R_2 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$ алкил), C_{1-3} фторалкокси, $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$ алкил), $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$ алкил), $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-C(O)O(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_x(C_{1-5}$ гидроксиалкил), $-C(O)NR_x(C_{2-6}$ алкоксиалкил), $-C(O)NR_x(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NR_yR_y$, $-NR_y(C_{1-3}$ фторалкил), $-NR_y(C_{1-4}$ гидроксиалкил), $-NR_xCH_2$ (фенил), $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NR_xC(O)(C_{1-3}$ алкил), $-NR_xCH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $-S(O)_2N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, $-S(O)(NH)N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ циклоалкил), $-(CH_2)_{0-2}$ (фенил), морфолинил, диоксотиморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминоксадиазолил, имидазолил, триазолил или $-C(O)$ (тиазолил);

R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-CH_2$ (фенил), тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;

каждый R_{2b} независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-NR_xR_x$, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} фторалкокси, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)O(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ алкил), $-CR_x=CR_xR_x$ или $-CR_x=CH(C_{3-6}$ циклоалкил);

R_{2c} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ;

R_{2d} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ; при том условии, что один из R_{2c} и R_{2d}

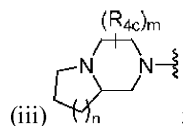
представляет собой R_{2a} , а другой из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2b} ;

R_3 представляет собой водород, F, Cl, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-4} циклоалкил;

R_4 представляет собой:

(i) $-N(CH_3)_2$;

(ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, азаспиро[3.3]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил или диазабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 3 R_{4a} и от 0 до 2 $-CH_3$; или



каждый R_{4a} независимо представляет собой $-OH$, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{3-6} циклоалкил, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)$ (фенил), $-C(O)CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)CH_2$ (фенил) или $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил);

R_{4b} представляет собой F, Cl или $-CH_3$;

каждый R_{4c} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)$ (фенил), $-C(O)CH_2$ (фенил), $-C(O)OCH_2CH_3$ или C_{3-6} циклоалкил;

каждый R_5 независимо представляет собой водород, F, Cl, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или циклопропил;

R_{5a} представляет собой водород, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или циклопропил;

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

каждый R_y независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

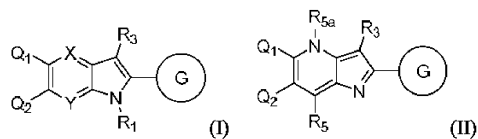
m составляет 0, 1 или 2;

n составляет 0, 1 или 2;

p составляет 0, 1, 2, 3 или 4 и

q составляет 1 или 2.

Согласно второму аспекту настоящего изобретения предложено по меньшей мере одно соединение формулы (I) или формулы (II)



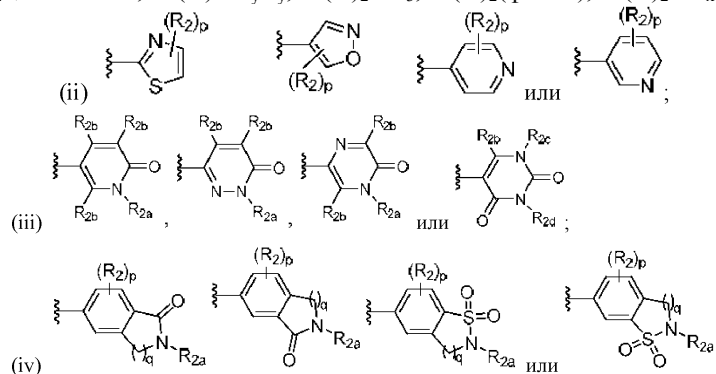
или его соль, причем

один из X и Y представляет собой N, а другой из X и Y представляет собой CR₅;

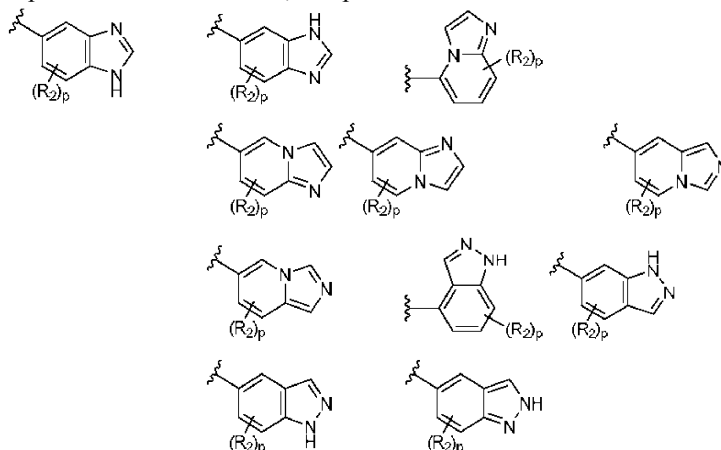
один из Q₁ и Q₂ представляет собой A, а другой из Q₁ и Q₂ представляет собой R₅;

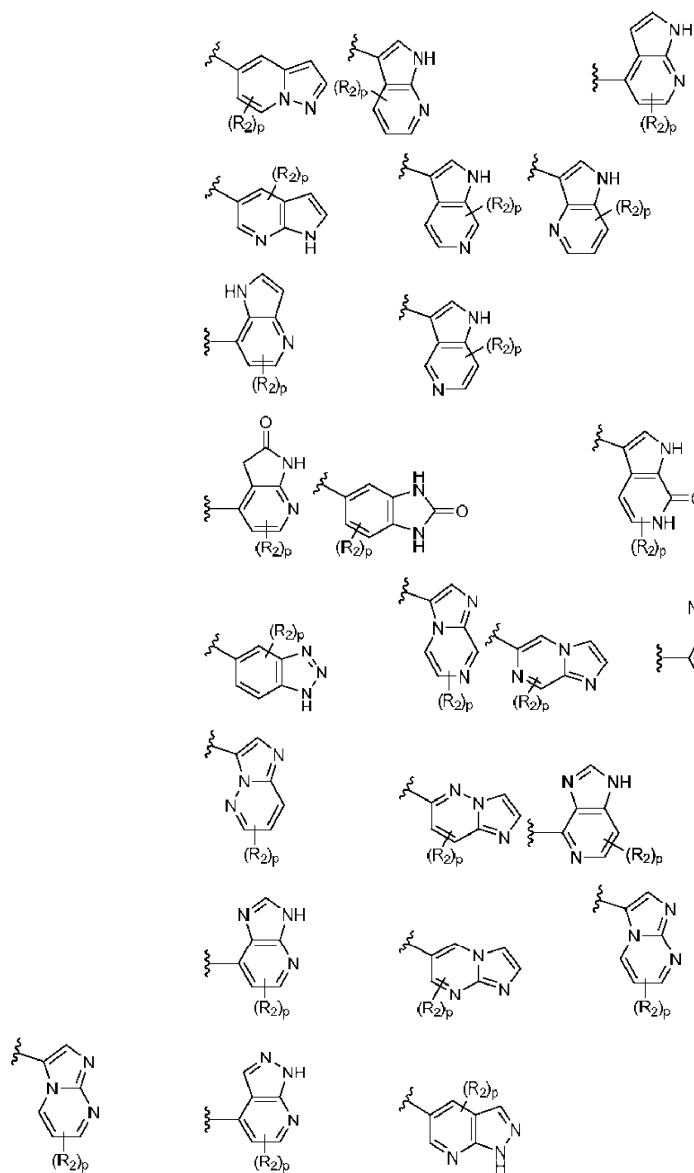
G представляет собой:

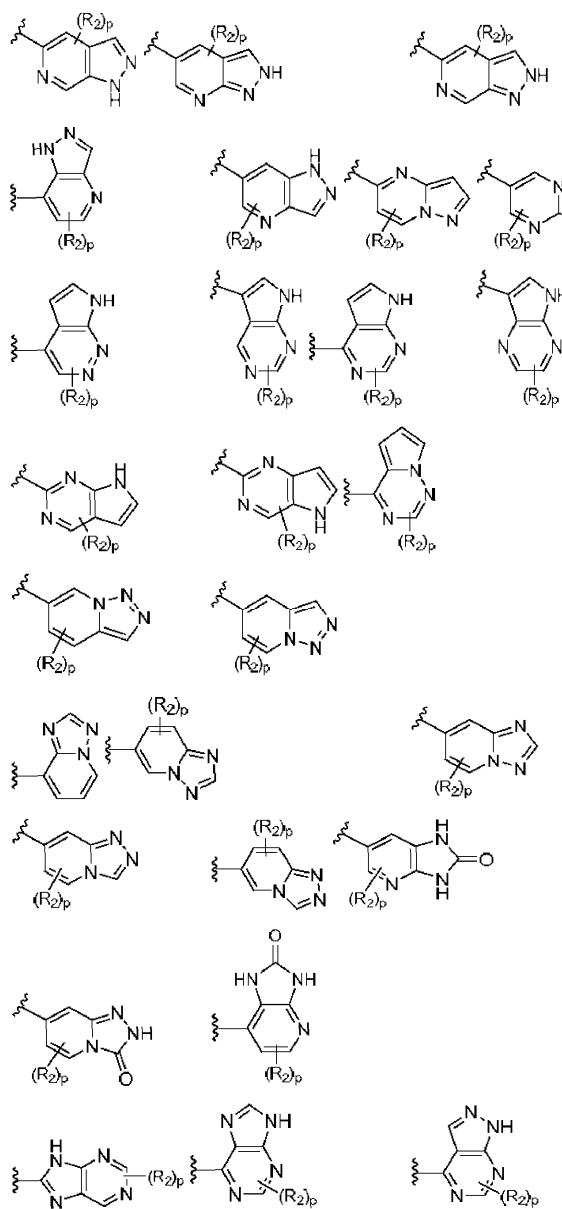
(i) фенил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, C₁₋₂алкокси, C₁₋₂фторалкокси, C₃₋₄циклоалкил, -C(O)NR_xR_y, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂(фенил), -S(O)₂NR_xR_x и -S(O)(NH)NR_xR_x;

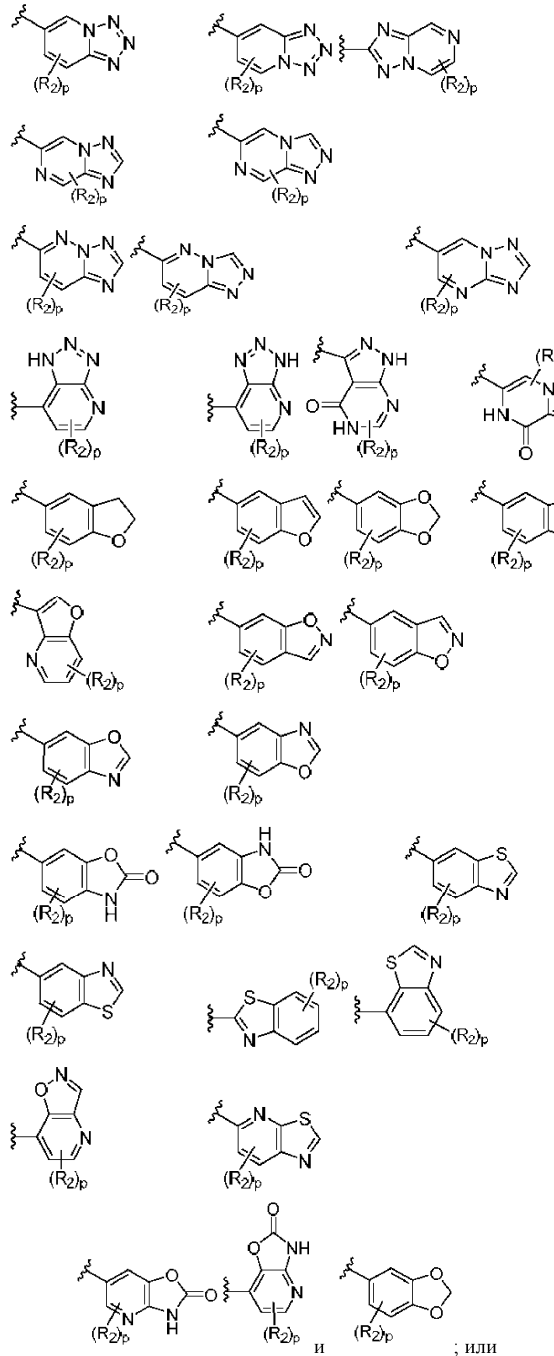


(v) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из

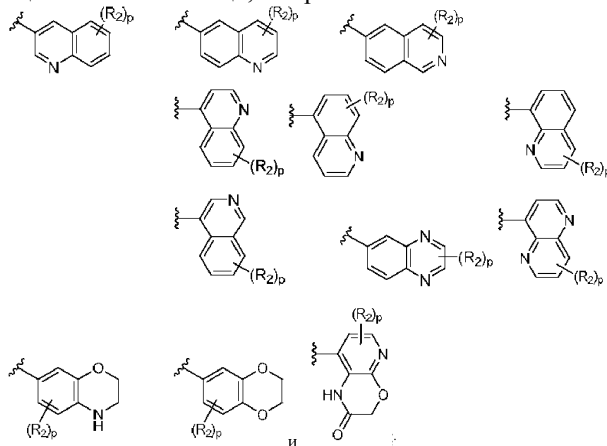








(vi) 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из



A представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил, пиримидинил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил

или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых является замещенным и содержит $-L-R_4$ и от 0 до 1 R_{4b} ;

L представляет собой связь, $-CR_xR_x-$ или $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}$;

R_1 представляет собой водород, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-4} циклоалкил;

каждый R_2 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}алкил)$, C_{1-3} фторалкокси, $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}алкил)$, $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}алкил)$, $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-C(O)O(C_{1-3}алкил)$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_x(C_{1-5}гидроксиалкил)$, $-C(O)NR_x(C_{2-6}алкоксиалкил)$, $-C(O)NR_x(C_{3-6}циклоалкил)$, $-NR_yR_y$, $-NR_y(C_{1-3}фторалкил)$, $-NR_y(C_{1-4}гидроксиалкил)$, $-NR_xCH_2(фенил)$, $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}циклоалкил)$, $-NR_xC(O)(C_{1-3}алкил)$, $-NR_xCH_2(C_{3-6}циклоалкил)$, $-S(O)_2(C_{1-3}алкил)$, $-S(O)_2N(C_{1-3}алкил)_2$, $-S(O)(NH)N(C_{1-3}алкил)_2$, $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}циклоалкил)$, $-(CH_2)_{0-2}(фенил)$, морфолинил, диоксотиморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминоксантиадиолил, имидазолил, триазолил или $-C(O)(тиазолил)$;

R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}алкил)$, C_{3-6} циклоалкил, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6}циклоалкил)$, $-CH_2(фенил)$, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;

каждый R_{2b} независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-NR_xR_x$, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} фторалкокси, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}алкил)$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}циклоалкил)$, $-C(O)O(C_{1-3}алкил)$, $-C(O)NR_x(C_{1-3}алкил)$, $-CR_x=CR_xR_x$ или $-CR_x=CH(C_{3-6}циклоалкил)$;

R_{2c} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ;

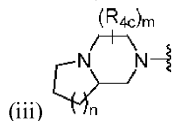
R_{2d} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ; при том условии, что один из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2a} , а другой из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2b} ;

R_3 представляет собой водород, F, Cl, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-4} циклоалкил;

R_4 представляет собой:

(i) $-N(CH_3)_2$;

(ii) пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, азаспиро[3.3]гептанил или азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых является замещенным и содержит от 0 до 2 R_{4a} ; или



каждый R_{4a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{3-6} циклоалкил, $-CH_2(C_{3-6}циклоалкил)$, $-C(O)(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)(C_{3-6}циклоалкил)$, $-C(O)(фенил)$, $-C(O)CH_2(C_{3-6}циклоалкил)$, $-C(O)CH_2(фенил)$ или $-C(O)O(C_{1-4}алкил)$;

R_{4b} представляет собой F, Cl или $-CH_3$;

каждый R_{4c} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, $-CH_2(C_{3-6}циклоалкил)$, $-C(O)(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)(фенил)$, $-C(O)CH_2(фенил)$, $-C(O)OCH_2CH_3$ или $C_{3-6}циклоалкил$;

каждый R_5 независимо представляет собой водород, F, Cl, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или циклопропил;

R_{5a} представляет собой водород, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или циклопропил;

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

каждый R_y независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

m составляет 0, 1 или 2;

n составляет 0, 1 или 2;

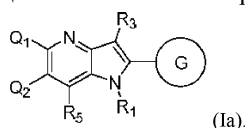
p составляет 0, 1, 2, 3 или 4 и

q составляет 1 или 2.

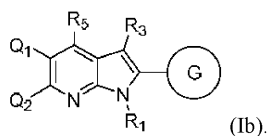
Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли.

Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (II) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли.

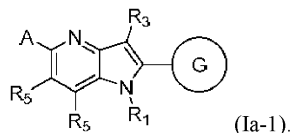
Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых X представляет собой N и Y представляет собой CR_5 . Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (Ia)



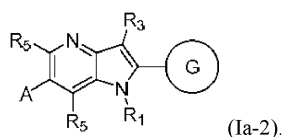
Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых X представляет собой CR_5 и Y представляет собой N. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (Ib)



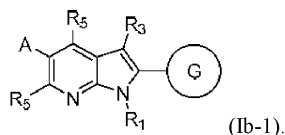
Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых X представляет собой N; Y представляет собой CR₅; Q₁ представляет собой A и Q₂ представляет собой R₅. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (Ia-1)



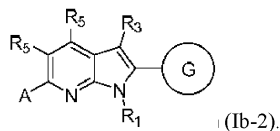
Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых X представляет собой N; Y представляет собой CR₅; Q₁ представляет собой R₅ и Q₂ представляет собой A. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (Ia-2)



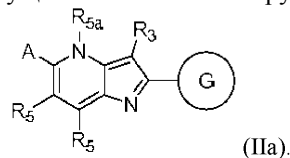
Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых X представляет собой CR₅; Y представляет собой N; Q₁ представляет собой A и Q₂ представляет собой R₅. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (Ib-1)



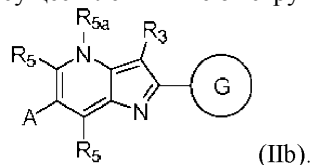
Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых X представляет собой CR₅; Y представляет собой N; Q₁ представляет собой R₅ и Q₂ представляет собой A. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (Ib-2)



Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (II) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых Q₁ представляет собой A и Q₂ представляет собой R₅. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIa)

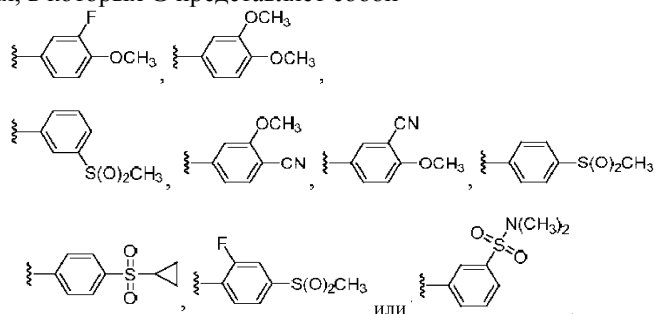


Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (II) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых Q₁ представляет собой R₅ и Q₂ представляет собой A. Соединения согласно этому варианту осуществления имеют структуру формулы (IIb)

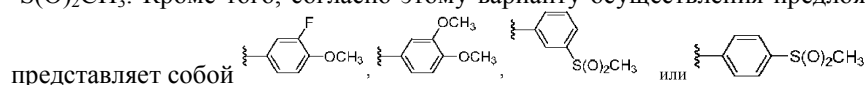


Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или формулы (II), или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в которых G представляет собой фенил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, C₁₋₂алкокси, C₁₋₂фторалкокси, C₃₋₄циклоалкил -C(O)NR_yR_y, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂(фенил), -S(O)₂(циклопропил), -S(O)₂NR_xR_x и -S(O)(NH)NR_xR_x. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых G представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -CN, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂(циклопропил) или -S(O)₂N(CH₃)₂. Кроме того, согласно этому варианту осуществления

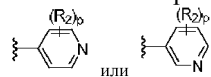
предложены соединения, в которых G представляет собой



Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или формулы (II), или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором G представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂ и -S(O)(NH)N(CH₃)₂. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых G представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OCH₃ и -S(O)₂CH₃. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых G

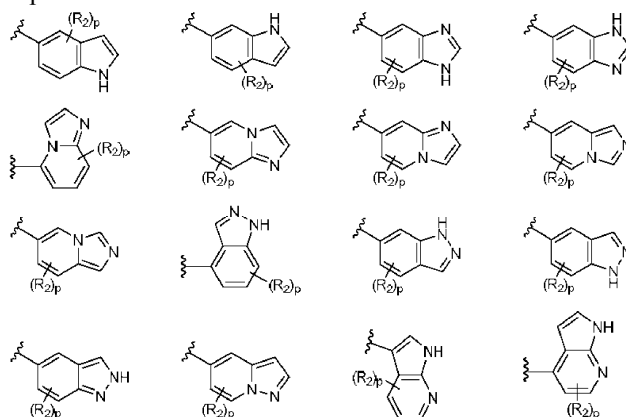


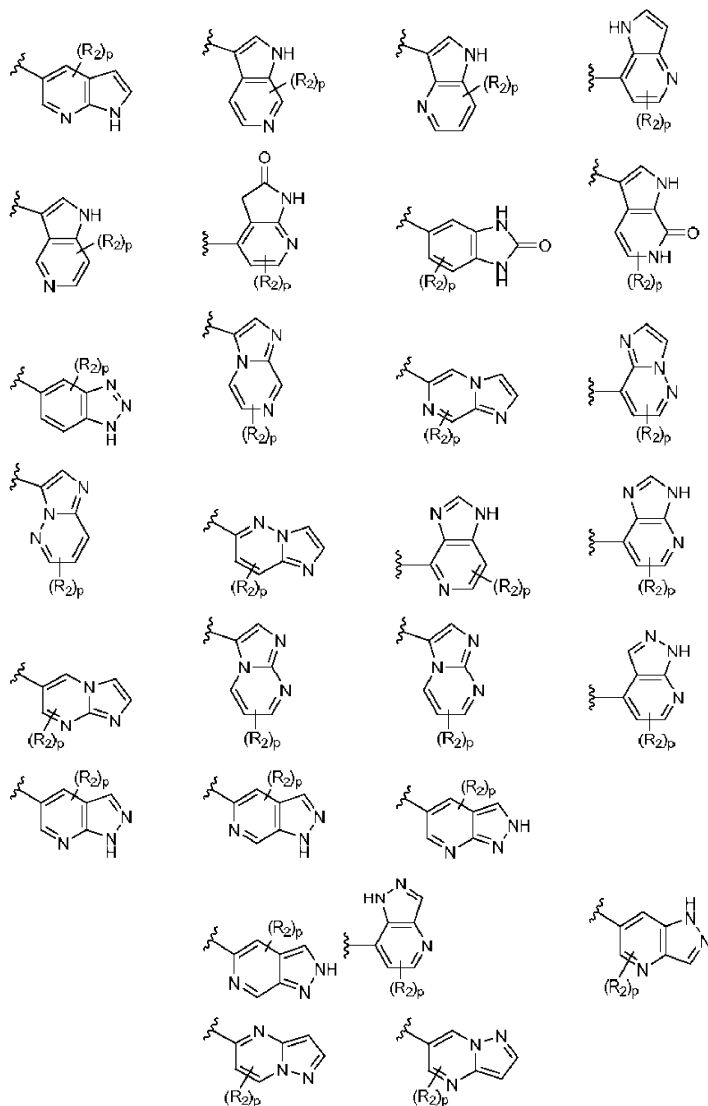
Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или формулы (II), или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором G представляет собой

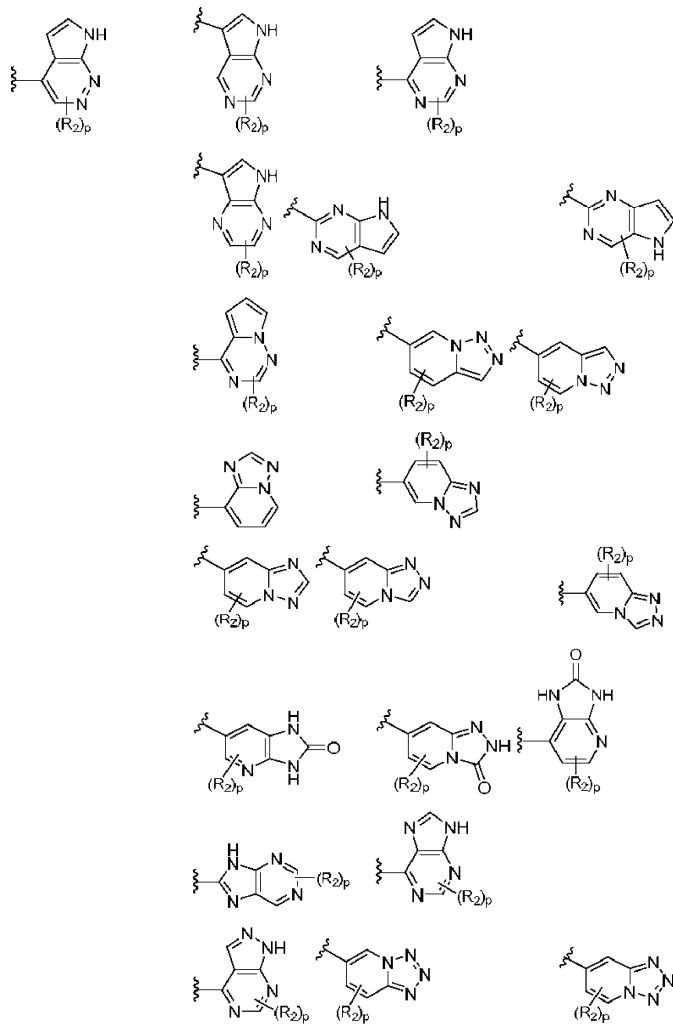


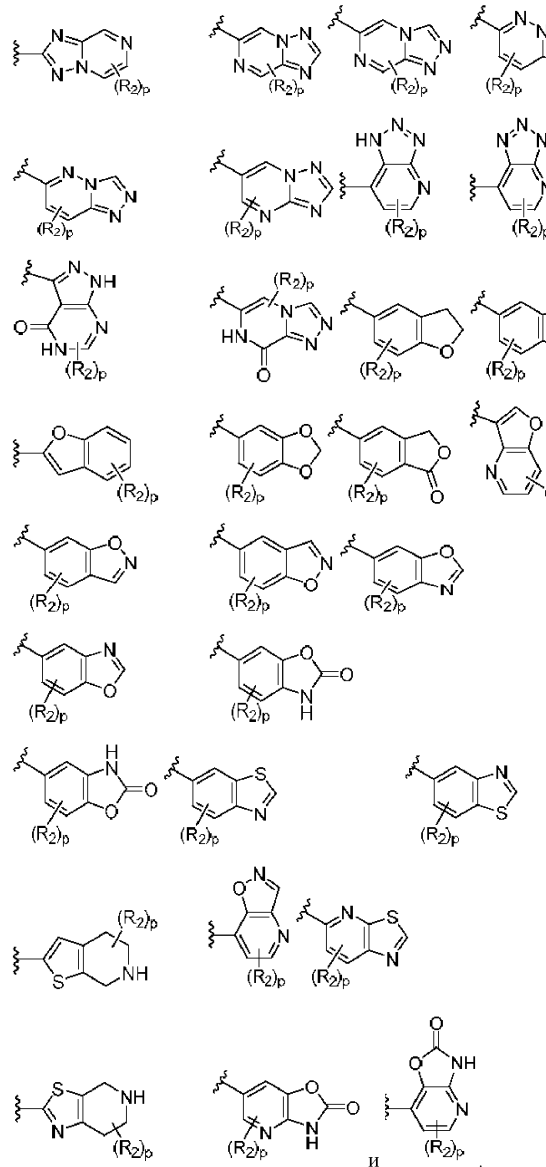
Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R₂ независимо представляет собой F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂NH₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OCHF₂, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₂CH₃), -C(O)(тиазолил), -NH₂, -NH(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)C(CH₃)₃, -NH(CH₂-циклопропил), циклопропил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминоксадиазолил, имидазолил или триазолил. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R₂ независимо представляет собой F, Cl, -CN, -CH₃, -OCH₃, -NH₂ или циклопропил. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых p составляет 2; один R₂ представляет собой -CH₃; и другой R₂ представляет собой F, Cl, -CN, -CH₃, -OCH₃, -NH₂ или циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или формулы (II), или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором G представляет собой 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из

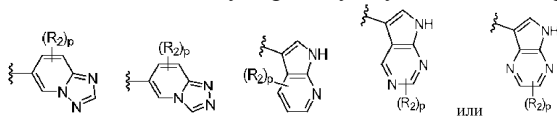




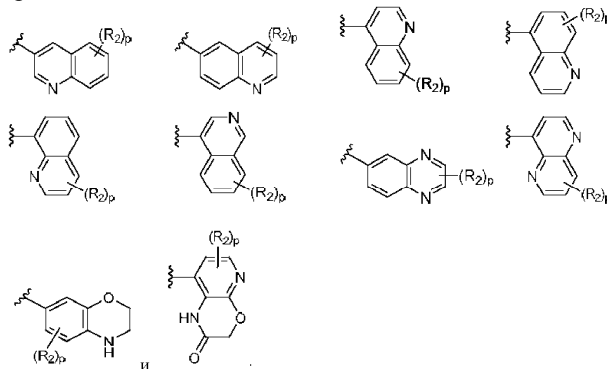




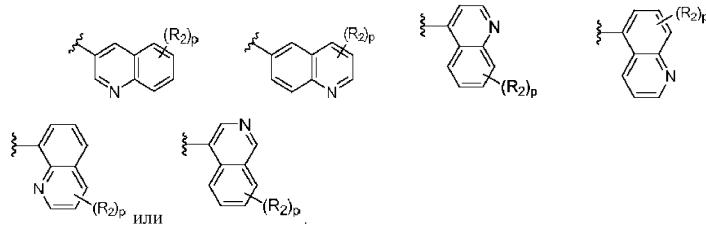
Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых G представляет собой



Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или формулы (II) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором G представляет собой 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из

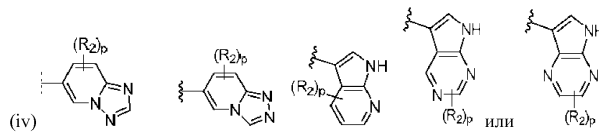
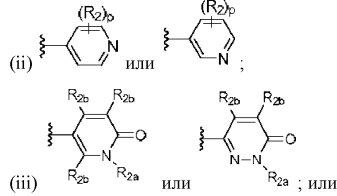


Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых G представляет собой



Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или формулы (II) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором G представляет собой:

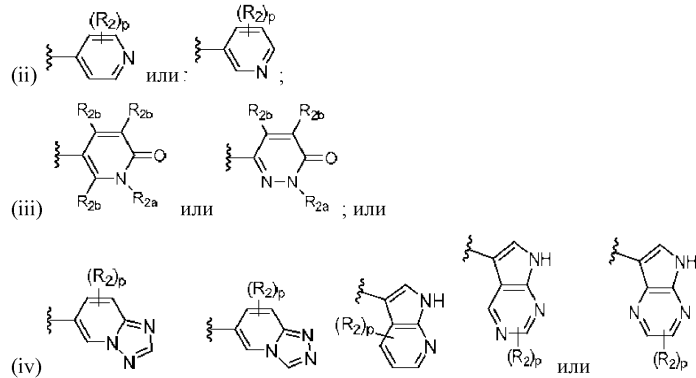
(i) фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -CN, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂(циклопропил) или -S(O)₂N(CH₃)₂;



Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R₂ независимо представляет собой Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CN, -OCH₃, -CH₂OCH₃ или -CH₂CH₂S(O)₂CH₃.

Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или формулы (II) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором G представляет собой:

(i) фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂ и -S(O)(NH)N(CH₃)₂;



Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R₂ независимо представляет собой Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CN, -OCH₃, -CH₂OCH₃ или -CH₂CH₂S(O)₂CH₃.

Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или формулы (II) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором p составляет 0, 1, 2 или 3. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых p составляет 1 или 2.

Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или формулы (II) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором A представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил, пиримидинил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил или азабицикло[3.2.1]октанил, причем каждый является замещенным и содержит -L-R₄ и от 0 до 1 R_{4b}. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых A представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, причем каждый является замещенным и содержит -L-R₄ и от 0 до 1 R_{4b}. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых A представляет собой пиперидинил или фенил, причем каждый является замещенным и содержит -L-R₄ и от 0 до 1 R_{4b}. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых A представляет собой фенил или пиридинил, причем каждый является замещенным и содержит -L-R₄ и от 0 до 1 R_{4b}.

Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или формулы (II) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором A представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил или пиримидинил, причем каждый является замещенным и содержит -L-R₄ и от 0 до 1

меры, таутомеры, сольваты или соли, в котором R_{4b} представляет собой F или Cl. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых R_{4b} представляет собой F.

Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором каждый R_{4c} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)$ (фенил), $-C(O)CH_2$ (фенил), $-C(O)OCH_2CH_3$, или C_{3-6} циклоалкил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R_{4c} независимо представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, $-CH_2(C_{3-4}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)$ (фенил), $-C(O)CH_2$ (фенил), $-C(O)OCH_2CH_3$ или C_{3-4} циклоалкил.

Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или формулы (II), или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором R_1 представляет собой водород, C_{1-3} алкил, $-CHF_2$, $-CF_3$ или C_{3-4} циклоалкил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых R_1 представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$ или циклопропил. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых R_1 представляет собой водород или $-CH_3$.

Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или формулы (II), или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором каждый R_2 независимо представляет собой F, Cl, $-CN$, $-OH$, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-2} аминоалкил, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, $-NR_xR_x$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-CH_2$ (фенил) или фенил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$ или $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-CH_3$, $-CH_2OH$ или $-OCH_3$.

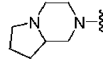
Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или формулы (II), или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором R_{2a} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$, C_{3-6} циклоалкил, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-CH_2$ (фенил), тетрагидрофуранил или фенил; и каждый R_{2b} независимо представляет собой H, F, Cl, $-CN$, $-NR_xR_x$, C_{1-6} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2}$ алкил), $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}$ (циклопропил), $-C(O)O(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ алкил), $-CR_x=CH_2$ или $-CH=CH(C_{3-6}$ циклоалкил). Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых R_{2a} представляет собой $-CH_3$ и каждый R_{2b} независимо представляет собой H, Cl или $-CH_3$.

Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или формулы (II), или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором R_3 представляет собой водород, F, Cl, C_{1-3} алкил, $-CHF_2$, $-CF_3$ или C_{3-4} циклоалкил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых R_3 представляет собой водород, F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, алкил, $-CHF_2$, $-CF_3$ или циклопропил. Кроме того, предложены соединения, в которых R_3 представляет собой водород или $-CH_3$. Кроме того, предложены соединения, в которых R_3 представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором каждый R_5 независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$ или циклопропил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых каждый R_5 независимо представляет собой водород, $-CH_3$ или циклопропил. Кроме того, предложены соединения, в которых каждый R_5 представляет собой водород или $-CH_3$.

Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (II) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором R_{5a} представляет собой водород, C_{1-2} алкил, $-CHF_2$, $-CF_3$ или циклопропил. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых водород, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$ или циклопропил.

Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором: R_1 представляет собой водород или $-CH_3$; каждый R_5 представляет собой водород; G представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, $-CN$, $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ (циклопропил) или $-S(O)_2N(CH_3)_2$; A представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, причем каждый является замещенным и содержит $-L-R_4$; L представляет собой связь, $-CH_2-$, или $-C(O)-$; R_3 представляет собой водород; R_4 представляет собой: (i) пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, азабицикло[3.2.1]октанил, или диазабицикло[3.2.1]октанил, при-

чем каждый является замещенным и содержит от 0 до 1 R_{4a} и от 0 до 2 $-CH_3$; или (ii) ; R_{4a} представляет собой $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2$ (циклопропил) или циклопропил и каждый R_5 представляет собой водород или $-CH_3$. Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором R_1 представляет собой водород или $-CH_3$; каждый R_5 представляет собой водород; G представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из F, $-OCH_3$, или $-S(O)_2CH_3$; A представляет собой фенил или пиридинил, причем каждый является замещенным и содержит $-L-R_4$; L представляет собой связь или $-C(O)-$; R_3 представляет собой водород; R_4

представляет собой пиперазинил замещенный 0 или 1 R_{4a} ; R_{4a} представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2$ (циклопропил) и каждый R_5 представляет собой водород или $-\text{CH}_3$. Согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых X представляет собой N и Y представляет собой CH. Кроме того, согласно этому варианту осуществления предложены соединения, в которых X представляет собой CH и Y представляет собой N.

Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (II) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, в котором X представляет собой $\text{N}(\text{CH}_3)$; Y представляет собой CH; Q_1 представляет собой водород; Q_2 представляет собой A; A представляет собой фенил; L представляет собой связь; R_1 представляет собой водород; R_3 представляет собой водород; R_4 представляет собой пиперазинил и R_{4a} представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ или $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем указанное соединение представляет собой 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (1); 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (2); 1-(4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (4); (4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)фенил)(4-изопропилпиперазин-1-ил)метанол (5); 6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (6); 6-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (8); 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (9); 2-(3-фтор-4-метоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (10); 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (11); 4-(4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-метилбутан-2-ол (12); 2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (13); 6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (14); 6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (15); 2-метил-1-(4-(4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ол (15); -метил-4-(4-(4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бутан-2-ол (16) или 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(3-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (18).

Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем указанное соединение представляет собой 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (7).

Согласно одному варианту осуществления предложено соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем указанное соединение представляет собой: 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4H-пирроло[3,2-b]пиридин (3); или 6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4H-пирроло[3,2-b]пиридин (17).

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC_{50} составляют не более чем 0,6 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC_{50} составляют не более чем 0,1 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC_{50} составляют не более чем 0,05 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC_{50} составляют не более чем 0,025 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC_{50} составляют не более чем 0,015 мкМ.

Согласно одному варианту осуществления предложены соединения формулы (I), у которых значения TLR9 IC_{50} составляют не более чем 0,01 мкМ.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложена композиция, содержащая по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ изго-

товления соединения согласно настоящему изобретению.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложено промежуточное соединение для изготовления соединения согласно настоящему изобретению.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая определена выше и дополнительно содержит одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

Определения

Признаки и преимущества настоящего изобретения могут быть более легко понятны для обычного специалиста в данной области техники после ознакомления со следующим подробным описанием. Следует понимать, что определенные признаки настоящего изобретения, которые по соображениям ясности, описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены, чтобы сформировать один вариант осуществления. С другой стороны, различные признаки настоящего изобретения, которые, по причинам краткости, описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены с получением соответствующих субкомбинаций. Варианты осуществления, которые определены в настоящем документе как примерные или предпочтительные, предназначены в качестве иллюстративных и неограничительных.

Если иное условие определено не указано в настоящем документе, слова в единственном числе также могут означать множественное число. Например, грамматические формы единственного числа могут означать "один" или "один или несколько".


При использовании в настоящем документе термин "соединения" означает по меньшей мере одно соединение. Например, термин "соединение формулы (I)" означает одно соединение формулы (I) или два или более соединений формулы (I).

Если не указано иное условие, любой гетероатом с ненасыщенной валентностью считается присоединяющим атомы водорода в достаточном количестве для насыщения валентности.

Определения, которые представлены в настоящем документе, имеют преобладающую силу по отношению к определениям, которые представлены в любом патенте, патентной заявке и/или публикации патентной заявки, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Ниже представлены определения разнообразных терминов, которые использованы для описания настоящего изобретения. Эти определения распространяются на термины при использовании во всем тексте описания настоящего изобретения (если они не ограничены иными условиями в конкретных случаях), в том числе индивидуально или в составе более крупной группы.

Во всем тексте описания настоящего изобретения соответствующие группы и заместители могут быть выбраны специалистом в данной области техники для получения устойчивых фрагментов и соединений.

В соответствии с соглашением, принятым в технике, изображение  используется в структурных формулах, приведенных в настоящем документе, для обозначения связи, которая представляет собой точку присоединения фрагмента или заместителя к центральной или скелетной структуре.

Термины "галоген" и "галоген" при использовании в настоящем документе означают F, Cl, Br и I.

Термин "циано" означает группу -CN.

Термин "амино" означает группу -NH₂.

Термин "оксо" означает группу =O.

Термин "алкил" при использовании в настоящем документе распространяется на разветвленные и неразветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода. Примерные алкильные группы представляют собой, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (например, n-пропил и изо-пропил), бутил (например, n-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (например, n-пентил, изопентил, неопентил), n-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-металлентил и 4-метилпентил. Когда число приведено как подстрочный индекс после символа "C", этот подстрочный индекс определяет более конкретно число атомов углерода, которое может содержать конкретная группа. Например, "C₁₋₆алкил" означает разветвленные и неразветвленные алкильные группы, содержащие от одного до шести атомов углерода.

Термин "фторалкил" при использовании в настоящем документе распространяется на разветвленные и неразветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Например, термин "C₁₋₄фторалкил" распространяется на C₁, C₂, C₃ и C₄алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Демонстрационные примеры фторалкильных групп представляют собой, но без ограничения, -CF₃ и -CH₂CF₃.

Термин "гидроксиалкил" распространяется на разветвленные и неразветвленные насыщенные алкильные группы, замещенные одной или несколькими гидроксильными группами. Например, "гидроксиалкил" означает -CH₂OH, -CH₂CH₂OH и C₁₋₄гидроксиалкил.

Термин "аминоалкил" распространяется на разветвленные и неразветвленные насыщенные алкильные группы, замещенные одной или несколькими аминогруппами. Например, "аминоалкил" означает

-CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂ и C₁₋₄аминоалкил.

Термин "цианоалкил" распространяется на разветвленные и неразветвленные насыщенные алкильные группы, замещенные одной или несколькими цианогруппами. Например, "цианоалкил" означает -CH₂CN, -CH₂CH₂CN и C₁₋₄цианоалкил.

Термин "алкокси" при использовании в настоящем документе означает алкильную группу, присоединенную к основному молекулярному фрагменту через атом кислорода, например, метоксигруппу (-OCH₃). Например, "C₁₋₃алкокси" означает алкоксигруппы, содержащие от одного до трех атомов углерода.

Термины "фторалкокси" и "-О(фторалкил)" означают фторалкильную группу, которая определена выше и присоединена через кислородный мостик (-O-). Например, "C₁₋₄фторалкокси" распространяется на C₁, C₂, C₃ и C₄ фторалкоксигруппы.

Термин "алкоксиалкил" при использовании в настоящем документе означает алкоксигруппу, присоединенную через ее атом кислорода к алкильной группе, которая присоединена к основному молекулярному фрагменту через атом углерода, например, метоксиметильная группа (-CH₂OCH₃). Например, "C₂₋₄алкоксиалкил" означает алкоксиалкильные группы, содержащие от двух до четырех атомов углерода, такие как -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃ и -CH₂CH₂OCH₂CH₃.

Термин "циклоалкил" при использовании в настоящем документе означает группу, которая является производной от неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы посредством удаления одного атом водорода от насыщенного кольцевого атома углерода. Демонстрационные примеры циклоалкильных групп представляют собой, но без ограничения, циклопропил, циклопентил и циклогексил. Когда число приведено как подстрочный индекс после символа "С", этот подстрочный индекс определяет более конкретно число атомов углерода, которое может содержать конкретная циклоалкильная группа. Например, "C₃₋₆циклоалкил" означает циклоалкильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

Выражение "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или дозированных лекарственных форм, которые, согласно здравому медицинскому мнению, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением пользы и риска.

Соединения формулы (I) и формулы (II) могут быть получены в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Лиофилизацию можно использовать для получения соединений формулы (I) и формулы (II) в виде аморфных твердых веществ.

Кроме того, следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы (I) и формулы (II) также входят в объем настоящего изобретения. Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения формулы (I) или соединения формулы (II) с одной или несколькими молекулами растворителя, органического или неорганического. Эта физическая ассоциация включает водородные связи. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Термин "сольват" распространяется как на сольваты в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Примеры сольватов включают гидраты, этанолаты, метанолаты, изопропанолаты, сольваты с ацетонитрилом и сольваты с этилацетатом. Способы сольватации известны в данной области техники.

Разнообразные формы пролекарств хорошо известны в технике и описаны в работе Rautio, J. et al., Nature Review Drug Discovery, 17, 559-587 (2018).

Кроме того, соединения формулы (I) и формулы (II) после их получения могут быть выделены и очищены, в результате чего получается композиция, содержащая соединения формулы (I) и формулы (II), соответственно, в массовом количестве, составляющем или превышающем 99% ("практически чистая композиция"), которую затем используют или готовят, как описано в настоящем документе. Такие "практически чистые" соединения формулы (I) и "практически чистые" соединения формулы (II) также рассматриваются в настоящем документе как часть настоящего изобретения.

Термины "устойчивое соединение" и "устойчивая структура" используются для обозначения соединения, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и изготовление в виде эффективного терапевтического средства. Настоящее изобретение предназначено для получения устойчивых соединений.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество индивидуального соединения согласно настоящему изобретению или количество комбинации заявленных соединений или количество соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, которое является эффективным для действия в качестве ингибитора TLR9 или эффективным для лечения или профилактики нарушений, связанных с фиброзным заболеванием или нарушением, в том числе нарушением регуляции желчных кислот, таким как патологический фиброз.

При использовании в настоящем документе термины "лечение" или "излечение" распространяются на лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности у человека, и означают: (а) предотвращение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопи-

тающее предрасположено к болезненному состоянию, но еще не было диагностировано его наличие; (b) торможение болезненного состояния, т.е. замедление его развития; и/или (c) облегчение болезненного состояния, т.е. обеспечение регрессии болезненного состояния.

Предполагается, что соединения согласно настоящему изобретению могут содержать все изотопы атомов, встречающихся в соединениях согласно настоящему изобретению. Изотопы представляют собой атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода представляют собой дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода представляют собой ^{13}C и ^{14}C . Меченные изотопами соединения согласно настоящему изобретению, как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с использованием соответствующего реагента, меченного изотопом, вместо немеченого реагента, используемого в других случаях. Например, метил ($-\text{CH}_3$) также может представлять собой дейтерированные металлические группы, такие как $-\text{CF}_3$.

Применение

Соединения согласно настоящему изобретению являются пригодными для применения в целях ингибирования рецептора TLR9.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с нарушением регуляции желчных кислот у пациента, нуждающегося в таком лечении, и этот способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с активностью рецептора TLR9, у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению, отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением согласно настоящему изобретению и/или с другим терапевтическим средством по меньшей мере одного типа.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ создания агонизирующего действия на рецептор TLR9 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание, нарушение или состояние, связанные с дисфункцией TLR9, представляют собой патологический фиброз, рак, воспалительные нарушения, метаболические или холестатические нарушения.

Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание, нарушение или состояние связано с фиброзом, включая фиброз печени, желчевыводящих путей, почек, сердца, кожи, глаз и поджелудочной железы.

Согласно другим вариантам осуществления заболевание, нарушение или состояние связано с клеточно-пролиферативными нарушениями, такими как рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рост солидной опухоли или неоплазию. Согласно другим вариантам осуществления рак представляет собой метастазы опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления раком могут быть поражены печень, желчный пузырь, тонкий кишечник, толстый кишечник, почки, предстательная железа, мочевого пузыря, кровь, кости, головной мозг, молочные железы, центральная нервная система, шейке матки, ободочная кишка, эндометрий, пищевод, гениталии, мочеполовой тракт, голова, гортань, легкие, мышечная ткань, шея, слизистая оболочка рта или носа, яичник, поджелудочная железа, кожа, селезенка, желудок, яички или щитовидная железа. Согласно другим вариантам осуществления рак представляет собой карциному, саркому, лимфому, лейкомию, меланому, мезотелиому, множественную миелому или семиному.

Примерные заболевания, нарушения или состояния, связанные с активностью фарнезоидного рецептора X (FXR), которые можно предотвратить, модулировать или лечить в соответствии с настоящим изобретением, представляют собой, но не ограничиваются ими, инъекции трансплантата, фиброзные нарушения (например, фиброз печени, фиброз почек) воспалительные заболевания (например, острый гепатит, хронический гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD)), а также клеточно-пролиферативные заболевания (например, рак, миелома, фиброма), гепатоцеллюлярная карцинома, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкомию, саркома Капоши, солидные опухоли).

Фиброзные расстройства, воспалительные расстройства, а также клеточно-пролиферативные расстройства, которые можно предотвратить или лечить с применением соединений согласно настоящему

изобретению, представляют собой, но не без ограничения, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), алкогольный или неалкогольный стеатогепатит (NASH), острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, лекарственный гепатит, билиарный цирроз, портальная гипертензия, регенеративная недостаточность, гипофункция печени, нарушение печеночного кровотока, нефропатия, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), аномальная секреция поджелудочной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, невропатическое заболевание мочевого пузыря, диабетическая нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатия, нефропатия, вызванная лекарствами или трансплантацией, аутоиммунная нефропатия, волчаночный нефрит, фиброз печени, фиброз почек, хроническая болезнь почек (СКД), диабетическая болезнь почек (DKD), фиброз кожи, келоиды, системный склероз, склеродермия, вирусно-индуцированный фиброз, идиопатический легочный фиброз (IPF), интерстициальное заболевание легких, неспецифическая интерстициальная пневмония (NSIP), обычная интерстициальная пневмония (UIP), лучевой фиброз, семейный легочный фиброз, фиброз дыхательных путей, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), опухоль спинного мозга, грыжа межпозвоночного диска, стеноз позвоночного канала, сердечная недостаточность, сердечный фиброз, сосудистый фиброз, периваскулярный фиброз, эпизоотический стоматит, рак, миелома, фиброма, гепатоцеллюлярная карцинома, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкемия, хронический лимфолейкоз, саркома Капоши, солидные опухоли, инфаркт головного мозга, кровоизлияние в мозг, невропатическая боль, периферическая невропатия, возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), глаукома, фиброз глаза, рубцевание роговицы, диабетическая ретинопатия, пролиферативная витреоретинопатия (PVR), рубцовая пемфигоидная глаукома, фильтрационные хирургические рубцы, болезнь Крона или системная красная волчанка; келоидные образования в результате аномального заживления ран; фиброз, возникающий после трансплантации органов, миелофиброз и миомы. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения фиброзного заболевания, воспалительного заболевания или клеточно-пролиферативного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению, отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением согласно настоящему изобретению и/или другого терапевтического средства по меньшей мере одного типа.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения в терапии.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения в терапии в целях лечения соответствующего фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения также предложено применение соединения согласно настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства в целях лечения соответствующего фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества первого и второго терапевтических средств, причем первое терапевтическое средство представляет собой соединение согласно настоящему изобретению.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложено комбинированное получение соединения согласно настоящему изобретению и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложено комбинированное получение соединения согласно настоящему изобретению и одно или несколько дополнительных терапевтических средств для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, такими как одно или несколько противифиброзных и/или противовоспалительных терапевтических средств.

Согласно одному варианту осуществления в качестве одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, используемых в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах или комбинированных применениях, выбирают одно или несколько, предпочтительно от одного до трех из следующих терапевтических средств: ингибиторы рецептора TGF β (например, галунисертиб), ингибиторы синтеза TGF β (например, пирфенидон), ингибиторы рецепторных киназ фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора роста фибробластов (FGF) (например, нинтеданиб), гуманизированное моноклональное антитело к интегрину α v β 6, (например, 3G9), человеческий рекомбинантный пентраксин-2, рекомбинантный человеческий сыворо-

точный амилоид Р, рекомбинантное человеческое антитело против TGFP-1, -2 и -3, антагонисты эндотелиновых рецепторов (например, мацитентан), гамма-интерферон, ингибитор аминоконцевой киназы с-Jun (JNK) (например, 4-[[9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-8-[(2,4,6-трифторфенил)амино]-9Н-пурин-2-ил]амино]транс-циклогексанол, 3-пентилбензоуксусная кислота (PBI-4050), тетразамещенное производное порфирина, содержащее марганец(III), моноклональное антитело, нацеленное на эотаксин-2, антитело к интерлейкину-13 (IL-13) (например, лебрикизумаб, тралокинумаб), биспецифическое антитело, нацеленное на интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин 13 (IL-13), агонист тахикининового рецептора NK1 (например, Sar9, Met(O₂)¹¹-Substance P), цинтрэдекин безудотокс, полученный из рекомбинантной ДНК человека, моноклональное антитело IgG1 каппа к соединительному фактору роста и полностью человеческое IgG1 каппа-антитело, селективное в отношении СС-хемокинового лиганда 2 (например, карлумаб, ССХ140), антиоксиданты (например, N-ацетилцистеин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5) (например, силденафил), средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, такие как мускариновые антагонисты (например, тиотропий, ипатропия бромид), адренергические β₂-агонисты (например, сальбутамол, салметерол), кортикостероиды (например, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон), иммунодепрессанты (например, такролимус, рапамицин, пимекролимус), а также терапевтические средства, пригодные для применения в целях лечения фиброзных состояний, таких как фиброз печени, желчевыводящих путей и почек, неалкогольная жировая болезнь печени (NALFD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), сердечный фиброз, идиопатический легочный фиброз (IPF) и системный склероз. Терапевтические средства, пригодные для лечения таких фиброзных состояний, представляют собой, но не ограничиваются ими, агонисты FXR (например, OCA, GS-9674 и LJN452), ингибиторы LOXL2 (например, симтузумаб), антагонисты LPA1 (например, BMS-9674 и LJN452). 986020 и SAR 100842), модуляторы PPAR (например, элафибринол, пиоглитазон и сароглитазар, IVA337), ингибиторы SSAO/VAP-1 (например, PXS-4728A и SZE5302), ингибиторы ASK-1 (например, GS-4997 или селонсертиб), ингибиторы ACC (например, CP-640186 и NDI-010976 или GS-0976), миметики FGF21 (например, LY2405319 и BMS-986036), ингибиторы каспазы (например, эмрикасан), ингибиторы N0X4 (например, GKT137831), ингибитор MGAT2 (например, BMS-963272), ингибиторы интегрина αV (например, абитузумаб) и конъюгаты желчных кислот/жирных кислот (например, арамхол). Согласно разнообразным вариантам осуществления настоящего изобретения агонисты FXR также могут быть использованы в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами, такими как ингибиторы CCR2/5 (например, цениквивирок), ингибиторы галектина-3 (например, TD-139, GR-MD-02), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (например, типелукаст, монтелукаст), ингибиторы SGLT2 (например, дапаглифлозин, ремоглифлозин), агонисты рецепторов ГПП-1 (например, лираглутид и семаглутид), ингибиторы киназы фокальной адгезии (ФАК) (например, GSK-2256098), обратные агонисты CB1 (например, JD-5037), агонисты CB2 (например, APD-371 и JBT-101), ингибиторы аутоаксина (например, например, GLPG1690), ингибиторы пролил-т-РНК-синтазы (например, галофугенон), агонисты FPR2 (например, ZK-994) и агонисты THR (например, MGL:3196). Согласно другому варианту осуществления дополнительные терапевтические средства, используемые в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах или комбинированных применениях, выбирают из одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех, иммуноонкологических средств, таких как алетмузумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, офатумумаб, пембролизумаб и ритуксимаб.

При использовании в настоящем документе терминов "состояние, связанное с TLR9" или "заболевание или нарушение, связанное с TLR9" подразумевается, что каждый из них распространяется на все состояния, указанные выше, как если бы они повторялись подробно, а также любое другое состояние, на которое влияет ингибирование TLR9.

Вышеупомянутые другие терапевтические средства при использовании в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению могут быть использованы, например, в количествах, указанных в справочнике врачей (PDR) или как иным образом определено специалистом в данной области техники. В способах согласно настоящему изобретению такие другие терапевтические средства могут быть введены до, в процессе или после введения соединений согласно настоящему изобретению. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, пригодным для применения в лечении состояний, связанные с TLR9.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать другие терапевтические средства, как описано выше, и могут быть составлены, например, с использованием обычных твердых или жидких носителей или разбавителей, а также фармацевтических добавок типа, соответствующего способу желаемого введения (например, вспомогательные вещества, связующие вещества), включая консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и т.д.), с применением способов, таких способы, которые хорошо известны в области создания фармацевтических препаратов.

Соответственно, согласно настоящему изобретению также предложены композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает среды, общепринятые в данной области техники для доставки биологически активных веществ животным, в частности, млекопитающим. Фарма-

цветически приемлемые носители изготавливают в соответствии с рядом факторов, хорошо известных специалистам в данной области. К таким факторам относятся, без ограничения, тип и природа активного вещества, изготавливаемого в рецептуре; субъект, которому должна быть введена композиция, содержащая данное средство; предполагаемый путь введения композиции и терапевтическое показание, которое является целевым. Фармацевтически приемлемые носители представляют собой как водные, так и неводные жидкие среды, а также разнообразные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут содержать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному веществу, причем такие дополнительные ингредиенты содержатся в составе по целому ряду причин, например, для стабилизации активного вещества, связующих веществ и т.д., хорошо известных обычным специалистам в данной области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их выборе, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, справочник Remington "Фармацевтические науки", 17 издание 1985 г., который во всей своей полноте включен в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения, которые соответствуют формуле (I), могут быть введены любым способом, подходящим для состояния, подлежащего лечению, который может зависеть от необходимости лечения в конкретном месте или от количества доставляемого соединения формулы (I).

Соединения, которые соответствуют формуле (II), могут быть введены любым способом, подходящим для состояния, подлежащего лечению, который может зависеть от необходимости лечения в конкретном месте или от количества доставляемого соединения формулы (II).

Кроме того, настоящее изобретение также распространяется на класс фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I) и/или соединение формулы (II) и один или несколько нетоксичных, фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей, и/или вспомогательных веществ (которые обозначены в настоящем документе термином "материалы-носители"), а также, если это желательно, другие активные ингредиенты. Соединения формулы (I) и формулы (II) могут быть введены любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, адаптированной к такому пути, и в дозе, эффективной для предполагаемого лечения. Соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены, например, перорально, через слизистую оболочку или парентерально, включая внутрисосудистое, внутривенное, внутрибрюшинное, подкожное, внутримышечное и интратермальное введение в виде стандартных дозированных лекарственных форм, содержащих обычные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и наполнители. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающее вещество, например стеарат магния и разрыхлитель, такой как кросповидон. Смешанный носитель может быть помещен в желатиновую капсулу или спрессован в виде таблетки. Фармацевтическая композиция может быть введена, например, в виде пероральной дозированной лекарственной формы или посредством инфузии.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может присутствовать, например, в форме таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическая композиция предпочтительно выполнена в виде дозированной единицы, содержащей определенное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическая композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы, содержащей количество активного ингредиента в диапазоне, составляющем приблизительно от 0,1 до 1000 мг, предпочтительно приблизительно от 0,25 до 250 мг и предпочтительнее от 0,5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьироваться в зависимости от состояния пациента и других факторов, но она может быть определена с применением обычных способов.

Любая фармацевтическая композиция, рассматриваемая в настоящем документе, может быть доставлена, например, перорально посредством любых приемлемых и подходящих пероральных препаратов. Примерные пероральные препараты представляют собой, но не ограничиваются ими, например, таблетки, пастилки, пастилки, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть изготовлены любыми способами, известными в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. Для получения фармацевтически привлекательных препаратов фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать по меньшей мере одно вещество, выбранное из подсластителей, ароматизаторов, красителей, смягчающих средств, антиоксидантов и консервантов.

Таблетка может быть изготовлена, например, в результате смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или формулы (II) с по меньшей мере одним нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, пригодным для изготовления таблеток. Примерные вспомогательные вещества представляют собой, но не ограничиваются ими, например, инертные разбавители, такие как, например, карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция и фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие вещества, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза,

натриевая соль кроскармеллозы, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие вещества, такие как, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон и аравийская камедь; и смазывающие вещества, такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может быть либо непокрытой, либо покрытой известными способами либо для маскировки неприятного вкуса лекарственного средства с неприятным вкусом, либо для замедления распада и всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, что поддерживает действие активного ингредиента в течение более продолжительного периода времени. Примерные водорастворимые материалы, маскирующие вкус, представляют собой, но не ограничиваются ими, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Примерные материалы, обеспечивающие отсроченное действие, представляют собой, но не ограничиваются ими, этилцеллюлозу и ацетат-бутират целлюлозы.

Твердые желатиновые капсулы могут быть изготовлены, например, в результате смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или формулы (II) по меньшей мере с одним инертным твердым разбавителем, таким как, например, карбонат кальция, фосфат кальция и каолин.

Мягкие желатиновые капсулы могут быть изготовлены, например, в результате смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или формулы (II) по меньшей мере с одним водорастворимым носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль; с добавлением по меньшей мере одной масляной среды, такой как, например, арахисовое масло, жидкий парафин и оливковое масло.

Водная суспензия может быть изготовлена, например, в результате смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или формулы (II) с по меньшей мере одним вспомогательным веществом, подходящим для изготовления водной суспензии. Примерные вспомогательные вещества, пригодные для изготовления водной суспензии, представляют собой, но не ограничиваются ими, например, суспендирующие вещества, такие как, например, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или смачивающие вещества, такие как, например, встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтиленстеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такими как, например, гептадекаэтиленоксигетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами жирных кислот и гекситаола, такие как, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбита; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами жирных кислот и ангидридами гекситаола, такими как, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, этил- и н-пропил-п-гидроксибензоат; по меньшей мере один краситель; по меньшей мере один ароматизатор; и/или по меньшей мере один подсластитель, в том числе, но не ограничиваясь ими, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии можно, например, приготовить путем суспендирования по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или формулы (II) либо в растительном масле, таком, например, как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло и кокосовое масло; или в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия также может содержать по меньшей мере один загуститель, такой как, например, пчелиный воск, твердый парафин и цетиловый спирт. Чтобы получить приятную на вкус масляную суспензию, к этой масляной суспензии можно добавить по меньшей мере один из подсластителей, уже описанных выше, и/или по меньшей мере один ароматизатор. Масляная суспензия может дополнительно содержать по меньшей мере один консервант, в том числе, но не ограничиваясь этим, например, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы можно, например, приготовить путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или формулы (II) по меньшей мере с одним диспергирующим и/или смачивающим веществом, по меньшей мере с одним суспендирующим веществом и/или по меньшей мере с одним консервантом. Подходящие диспергирующие вещества, смачивающие вещества и суспендирующие вещества уже описаны выше. Примеры консервантов включают, но не ограничиваются ими, например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы также могут содержать по меньшей мере одно вспомогательное вещество, в том числе, но не ограничиваясь, например, подсластители, ароматизаторы и красящие вещества.

Эмульсия, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I) и/или формулы (II), может быть изготовлена, например, в виде эмульсии масла в воде. Масляная фаза эмульсий, содержащих соединения формулы (I) и/или формулы (II), может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Масляную фазу могут образовывать, но без ограничения, например, растительное масло, такое как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минеральное масло, такое как, например, жидкий парафин; а также их смеси. Хотя фаза может содержать только эмульгатор, она может представлять собой смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или как с жиром, так и с маслом. Подходящие эмульгаторы представляют собой, но не ограничиваются ими, например, встречающиеся в природе фосфатиды, например, соевый лецитин; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекситаола, такие как, например, моноолеат сорбитана; а также

продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Предпочтительно гидрофильный эмульгатор присутствует совместно с липофильным эмульгатором, который действует в качестве стабилизатора. Кроме того, предпочтительным является присутствие как масла, так и жира. Один или несколько эмульгаторов совместно с одним или несколькими стабилизаторами или без них составляют так называемый эмульгирующий воск, а воск вместе с маслом и жиром составляют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует маслянистую дисперсную фазу рецептуры кремов. Эмульсия может также содержать подсластитель, ароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсий, подходящие для использования в композиции согласно настоящему изобретению, представляют собой Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат, лаурилсульфат натрия, глицерилдистеарат отдельно или с воском или другие материалы, хорошо известные в данной области техники.

Кроме того, соединения формулы (I) и/или формулы (II) могут быть введены, например, внутривенно, подкожно и/или внутримышечно в любой фармацевтически приемлемой и подходящей форме для инъекций. Примерные инъекционные формы представляют собой, но не ограничиваются ими, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые носители и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия; стерильные микроэмульсии масла в воде, а также водные или масляные суспензии.

Композиции для парентерального введения могут присутствовать в форме водных или неводных изотонических стерильных инъекционных растворов или суспензий. Эти растворы и суспензии могут быть изготовлены из стерильных порошков или гранул с использованием одного или нескольких носителей или разбавителей, упомянутых для применения в препаратах для перорального введения, или с использованием других подходящих диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих веществ. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, растворе хлорида натрия, трагакантовой камеди и/или различных буферных растворах. Другие вспомогательные вещества и способы введения хорошо и широко известны в области фармацевтики. Активный ингредиент также можно вводить посредством инъекции в виде композиции с подходящими носителями, представляющими собой физиологический раствор, раствор декстрозы или воду, или с циклодекстрином (используя например, каптисол), с солюбилизацией вспомогательным растворителем (используя, например, пропиленгликоль) или с мицеллярной солюбилизацией (используя например, Tween 80).

Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение в изготовлении инъекционных препаратов.

Стерильная микроэмульсия масла в воде для инъекций может быть изготовлена, например, в результате (1) растворения по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или формулы (II) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевое масло и лецитин; (2) объединения масляной фазы формулы (I) и/или формулы (II) со смесью воды и глицерина и (3) комбинированной обработки с образованием микроэмульсии.

Стерильная водная или масляная суспензия может быть изготовлена в соответствии со способами, уже известными в данной области техники. Например, стерильный водный раствор или суспензию можно изготовить с нетоксичным приемлемым для парентерального введения разбавителем или растворителем, таким как, например, 1,3-бутандиол; и стерильная маслянистая суспензия может быть изготовлена со стерильным нетоксичным приемлемым растворителем или суспендирующей средой, такой как, например, стерильные нелетучие масла, например, синтетические моно- или диглицериды; а также жирные кислоты, такие как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и наполнители, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, представляют собой, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарств (SEDDS), такие как d-альфа-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, таких как Tween, полиэтиоксилированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR от компании BASF, или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевая соль карбок-

симетилцеллюлозы, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солибилизированные производные, также могут быть успешно использованы для улучшения доставки соединений формул, которые описаны в настоящем документе.

Фармацевтически активные соединения согласно настоящему изобретению могут быть переработаны в соответствии с обычными фармацевтическими методами в целях получения лекарственных средств для введения пациентам, включая людей и других млекопитающих. Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или они могут содержать обычные вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие вещества, эмульгаторы, буферные вещества и т.д. Таблетки и пилюли могут быть изготовлены с дополнительным кишечнорастворимым покрытием. Такие композиции могут также содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие, подслащающие, ароматизирующие и душистые вещества.

Количество вводимых соединений и режим дозирования для лечения болезненного состояния с помощью соединений и/или композиций согласно настоящему изобретению зависят от множества факторов, включая возраст, массу тела, пол, состояние здоровья субъекта, тип болезни, тяжести болезни, пути и частоты введения, а также конкретного используемого соединения. Таким образом, режим дозирования может варьироваться в широких пределах, но его можно определить в рутинном режиме с использованием стандартных методов. Подходящей может быть суточная доза, составляющая приблизительно от 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно приблизительно от 0,0025 до 50 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно приблизительно от 0,005 до 10 мг/кг массы тела. Суточная доза может быть введена путем введения от одной до четырех порций в сутки. В других схемах дозирования предусмотрена одна доза в неделю и одна доза в двухдневный цикл.

Для терапевтических целей активные соединения согласно настоящему изобретению обычно комбинируют с одним или несколькими адьювантами, подходящими для указанного пути введения. При пероральном введении с соединениями могут быть смешаны лактоза, сахароза, крахмальный порошок, сложные эфиры целлюлозы и алкановых кислот, сложные алкилэфиры целлюлозы, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, оксид магния, натриевые и кальциевые соли фосфорной и серной кислот, желатин, гуммиарабик, альгинат натрия, поливинилпирролидон и/или поливиниловый спирт, а затем может быть осуществлено таблетирование или инкапсулирование для удобного введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать композицию с контролируемым высвобождением, которая может присутствовать в виде дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) и необязательно дополнительное вещество, выбранное из любого фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества и наполнителя. Альтернативные композиции согласно настоящему изобретению содержат соединение формулы (I), описанное в настоящем документе, или соответствующее пролекарство, а также фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или вспомогательное вещество.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно соединение формулы (II) и необязательно дополнительное вещество, выбранное из любого фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества и наполнителя. Альтернативные композиции согласно настоящему изобретению содержат соединение формулы (II), описанное в настоящем документе, или соответствующее пролекарство, а также фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или вспомогательное вещество.

Настоящее изобретение также распространяется на изделие. Используемый в настоящем документе термин "изделие" означает, но не ограничивается ими, наборы и упаковки. Изделие согласно настоящему изобретению содержит: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, находящуюся в первом контейнере, при этом композиция содержит первое терапевтическое средство, содержащее соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) листок-вкладыш, в котором указано, что фармацевтическая композиция может быть использована для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, диуреза и/или натрийуреза. Согласно другому варианту осуществления во вкладыше указано, что фармацевтическую композицию можно использовать в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим средством для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, диуреза и/или натрийуреза. Изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, при этом компоненты (a) и (b) расположены внутри второго контейнера, а компонент (c) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Нахождение внутри первого и второго контейнеров означает, что соответствующий контейнер содержит элемент в своих границах.

Первый контейнер представляет собой сосуд, используемый для хранения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть предназначен для производства, хранения, транспортировки и/или индивидуальной продажи/продажи без упаковки. Первый контейнер может представлять собой бутылку, банку, флакон, колбу, шприц, тубик (например, для кремового препарата) или любой другой контейнер,

используемый для производства, хранения, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер используется для хранения первого контейнера и, необязательно, листа-вкладыша. Примеры второго контейнера представляют собой, но не ограничиваются ими, коробки (например, картонные или пластиковые), ящики, картонные коробки, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), сумки и мешки. Вкладыш в упаковку может быть физически прикреплен к внешней стороне первого контейнера с помощью ленты, клея, скобки или другого средства крепления, или он может располагаться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру. В качестве альтернативы, вкладыш в упаковку расположен снаружи второго контейнера. При размещении на внешней стороне второго контейнера предпочтительно, чтобы вкладыш в упаковку был физически прикреплен с помощью ленты, клея, скобки или другого средства крепления. В качестве альтернативы, он может быть примыкающим или касающимся внешней стороны второго контейнера, не будучи физически прикрепленным.

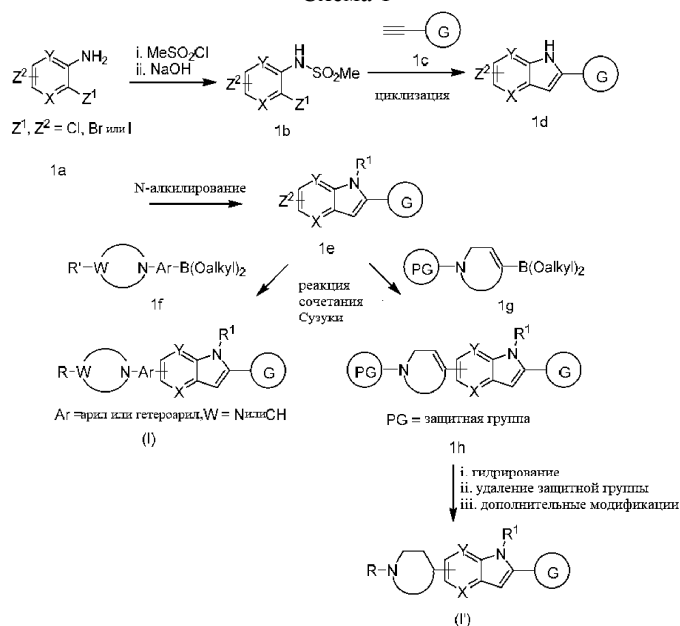
Вкладыш в упаковку представляет собой этикетку, ярлык, маркер или другой лист, на котором в письменном виде представлена информация, относящаяся к фармацевтической композиции, находящейся внутри первого контейнера. Указанную информацию обычно определяет регулирующий орган, полномочия которого распространяются на область, в которой должно продаваться изделие (например, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США). Предпочтительно на листке-вкладыше конкретно перечислены показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Вкладыш в упаковку может быть изготовлен из любого материала, который позволяет человеку прочитать содержащуюся в нем или на нем информацию. Вкладыш в упаковку предпочтительно представляет собой пригодный для печати материал (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, бумагу с клейкой основой или пластик), на котором была представлена (например, напечатана или нанесена) желательная информация.

Способы получения

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, которые хорошо известны специалистам в области техники органического синтеза. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, вместе с синтетическими способами, которые известны в области синтетической органической химии, или их вариациями, которые известны специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы представляют собой, но не ограничиваются ими, способы, которые описаны ниже.

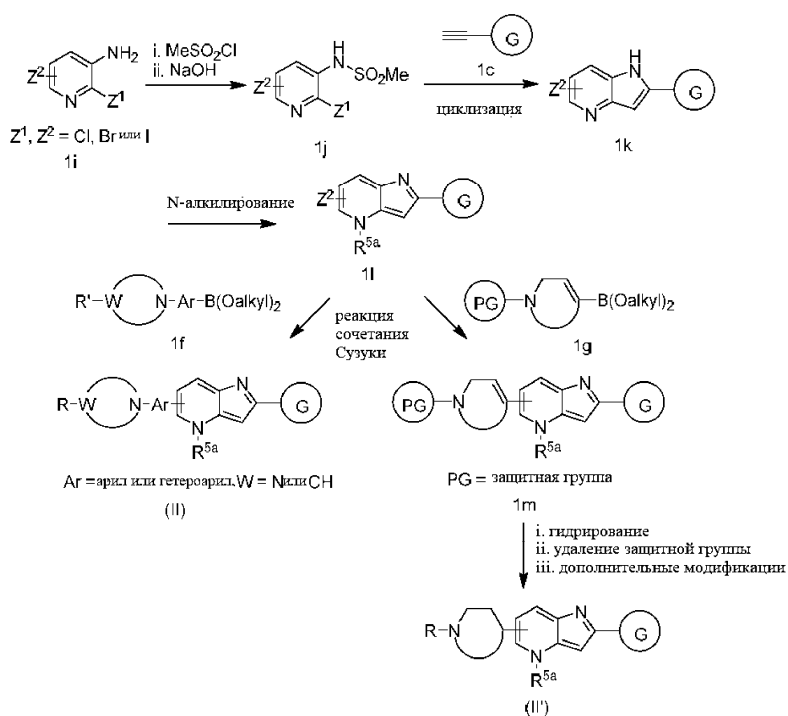
Реакции и методики, описанные в этом разделе, осуществляются с применением растворителей, соответствующих используемым реагентам и материалам и подходящим для осуществляемых превращений. Кроме того, при описании синтетических методов, описанных ниже, следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедуры обработки, выбраны как стандартные условия для этой реакции, которые должны быть понятными для специалиста в данной области техники. Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональные группы, которые присутствуют в различных частях молекулы, должны быть совместимыми с предлагаемыми реагентами и реакциями. Такие ограничения в отношении заместителей, которые должны быть совместимыми с условиями реакции, будут очевидны специалисту в данной области техники, и в таких случаях необходимо использовать альтернативные методы. Это иногда требует решения, чтобы изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну конкретную схему процесса вместо другой, чтобы получить желательное соединение согласно настоящему изобретению. Кроме того, следует признать, что еще одно важное соображение при планировании любого пути синтеза в этой области представляет собой разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, которые описаны в настоящем изобретении. Авторитетный отчет, в котором описано множество альтернатив для квалифицированного практикующего специалиста, представляет собой отчет Greene et al., "Защитные группы в органическом синтезе", третье издание, Wiley & Sons, 1999 г.

Схема 1



На схеме 1 описан синтез соединений формул (I) и (I'). В результате реакции соединения 1a с метансульфонилхлоридом с последующим гидролизом основанием, таким как гидроксид натрия, может быть получено соединение 1b. В результате циклизации соединения 1b и алкина 1c в присутствии палладиевого катализатора, такого как хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) вместе с йодидом меди(I), может быть получено соединение 1d, которое можно алкилировать с получением соединения 1e. В результате реакции сочетания Сузуки соединения 1e с эфиром борной кислоты 1f могут быть получены соединения формулы (I) или предшественник (I). Аналогичным образом, в результате реакции сочетания Сузуки соединения 1e с эфиром борной кислоты 1g может быть получено соединение 1h, которое можно превратить в соединения формулы (I') посредством гидрирования, удаления защитной группы и дополнительных модификаций.

Схема 2



На схеме 2 описан синтез соединений формул (II) и (II'). В результате реакции соединения 1i с метансульфонилхлоридом с последующим гидролизом основанием, таким как гидроксид натрия, может быть получено соединение 1j. В результате циклизации соединения 1j и алкина 1c в присутствии палладиевого катализатора, такого как хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) вместе с йодидом меди(I), может быть получено соединение 1k, которое можно алкилировать с получением соединения 1l. В результате реакции сочетания Сузуки соединения 1l с эфиром борной кислоты 1f могут быть получены

соединения формулы (II) или предшественник (II). Аналогичным образом, в результате реакции сочетания Сузуки соединения II с эфиром борной кислоты 1g может быть получено соединение 1m, которое можно превратить в соединения формулы (II') посредством гидрирования, удаления защитной группы и дополнительных модификаций.

Примеры

Соединения согласно настоящему изобретению и промежуточные соединения, используемые при получении соединений согласно настоящему изобретению, могут быть получены с использованием процедур, которые представлены в следующих примерах, и связанных с ними процедур. Способы и условия, использованные в этих примерах, и фактические соединения, полученные в этих примерах, не предназначены для ограничения, а предназначены для демонстрации того, каким образом могут быть получены соединения согласно настоящему изобретению. Исходные материалы и реагенты, использованные в этих примерах, если они не получены способом, описанным в настоящем документе, обычно либо имеются в продаже, либо описаны в химической литературе, либо могут быть получены с использованием процедур, описанных в химической литературе. Настоящее изобретение дополнительно определено в следующих примерах. Следует понимать, что эти примеры представлены исключительно в качестве иллюстрации. Из приведенного выше обсуждения и примеров специалист в данной области техники может установить основные характеристики настоящего изобретения, а также, не отступая от его сущности и объема, может внести различные изменения и модификации для адаптации настоящего изобретения к различным применениям и условиям. В результате этого настоящее изобретение не ограничено иллюстративными примерами, изложенными ниже в настоящем документе, но определено прилагаемой формулой изобретения.

В приведенных примерах выражение "высушивали и концентрировали" обычно относится к высушиванию раствора в органическом растворителе над сульфатом натрия или сульфатом магния с последующей фильтрацией и удалением растворителя из фильтрата (обычно при пониженном давлении и при температуре, подходящей для устойчивости высушиваемого и концентрируемого материала).

Колоночную хроматографию осуществляли, используя предварительно заполненные картриджи с силикагелем, применяя аппарат для хроматографии среднего давления Isco (Teledyne Corporation) и элюируя указанным растворителем или смесью растворителей. Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) проводили с использованием колонки с обращенной фазой (Waters Sunfire C₁₈, Waters Xbridge C₁₈, PHENOMENEX® Axia C₁₈, YMC S5 ODS или соответствующий аналог) размера, соответствующего количеству разделяемого материала, обычно осуществляя элюирование с градиентом возрастающей концентрации метанола или ацетонитрила в воде, также содержащей 0,05% или 0,1% трифторуксусной кислоты или 10 мМ ацетата аммония, при скорости элюирования, соответствующей размеру колонки и достигаемому разделению. Наименования химических веществ были определены с применением программного обеспечения ChemDraw Ultra, версия 9.0.5 (CambridgeSoft).

Были использованы следующие сокращения:

ACN - ацетонитрил

водн. - водный

BOP - гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония

рассол - насыщенный водный раствор хлорида натрия

DMF - N,N-диметилформамид

DMSO - диметилсульфоксид

DPPF - 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

Et₃N - триэтиламин

EtOAc - этилацетат

г - грамм(ы)

ч - час(ы)

ВЭЖХ - Высокоэффективная

ЖХ-МС - жидкостная хромато-масс-спектрометрия

MeI - метилиодид

MeOH - метанол

Pd(PPh₃)₂Cl₂ - дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II)

петр. эфир - петролейный эфир

трет-бутоксид калия - трет-бутоксид калия

TBAF - фторид тетрабутиламмония

TFA - трифторуксусная кислота

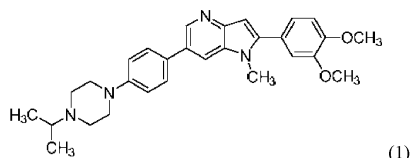
THF - тетрагидрофуран

Получение

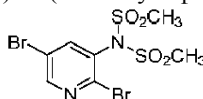
Все реагенты, приобретенные из коммерческих источников, использовали без дополнительной очистки, если не указано иное условие. Все реакции с использованием реагентов, чувствительных к воздуху или влаге, проводили в инертной атмосфере. Спектры протонного магнитного резонанса регистрировали либо на спектрометре Bruker Avance 400, либо на спектрометре JEOL Eclipse 500. Анализы методом ЖХ-

МС проводили с применением системы Waters Acquity UPLC, содержащей масс-детектор Waters TUV и SQ (колонка: ВЕН С18 2,1 × 50 мм; подвижная фаза А: водный раствор 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: 2-98% В за 1,6 мин, скорость потока: 0,8 мл/мин). Анализы ВЭЖХ выполняли с применением системы ВЭЖХ Shimadzu LC10-AT, соединенной с ультрафиолетовым детектором SPD-10AV (колонка YMC S5 Combiscreen ODS 4,6 × 50 мм; подвижная фаза А: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 5:95, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: смесь ацетонитрила и воды в соотношении 95:5, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-100% В в течение 40 мин, затем одномоментная выдержка при 100% В, скорость потока: 1 мл/мин). Очистку методом препаративной ВЭЖХ проводили с применением системы препаративной ВЭЖХ Shimadzu LC-8, соединенной с ультрафиолетовым детектором SPD 20. Подробные условия описаны в экспериментальных процедурах.

Пример 1. 2-(3,4-Диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин



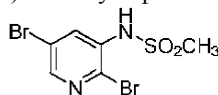
Стадия 1: N-(2,5-Дибромпиридин-3-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамид



В раствор, содержащий 2,5-дибромпиридин-3-амин (3,0 г, 11,91 ммоль) и триэтиламин (8,30 мл, 59,5 ммоль) в дихлорметане (40 мл), при температуре 0°C добавляли метансульфонилхлорид (4,61 мл, 59,5 ммоль) в дихлорметане (40 мл) в течение 10 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном (80 мл), промывали, используя воду (2×30 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Продукт, представляющий собой N-(2,5-дибромпиридин-3-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамид (3,69 г, 9,04 ммоль, выход 76%), выделяли в виде белого твердого вещества, используя хроматограф ISCO (220 г силикагеля, 10-50% этилацетат/гексан). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 406,9.

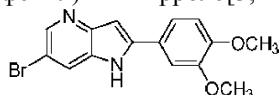
ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,74 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,64 (d, J=2,5 Гц, 1H), 3,68 (s, 6H).

Стадия 2: N-(2,5-Дибромпиридин-3-ил)метансульфонамид



В раствор, содержащий N-(2,5-дибромпиридин-3-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамид (3,68 г, 9,02 ммоль) в тетрагидрофуране (16 мл), при комнатной температуре добавляли раствор 10% гидроксида натрия (16 мл, 44,0 ммоль) в течение 3 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении до объема, составляющего приблизительно 10 мл. Остаток разбавляли водой (5 мл) и нейтрализовали концентрированной хлористоводородной кислотой до pH 6-7. Выпавший в осадок продукт, представляющий собой N-(2,5-дибромпиридин-3-ил)метансульфонамид (2,79 г, 8,45 ммоль, выход 94%), собирали в виде белого твердого вещества, осуществляя фильтрование при пониженном давлении, и высушивали при температуре 50°C и пониженном давлении. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 328,9. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9,85 (br s, 1H), 8,42 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,04 (d, J=2,2 Гц, 1H), 3,19 (s, 3H).

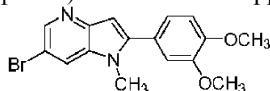
Стадия 3: 6-Бром-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин



Смесь, содержащую N-(2,5-дибромпиридин-3-ил)метансульфонамид (1,00 г, 3,03 ммоль), 4-этинил-1,2-диметоксибензол (0,614 г, 3,79 ммоль), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,128 г, 0,182 ммоль) и йодид меди(I) (0,035 г, 0,182 ммоль) в диметилформамиде (12 мл), дегазировали и нагревали в запаянной ампуле при температуре 100°C в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат дополнительно разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали, используя воду (3 × 40 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (40 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. После того, как растворитель был удален при пониженном давлении, остаток направляли в хроматограф ISCO (80 г силикагеля, непористая основа, 0-5% метанол/дихлорметан). Продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 30,0 × 100. Растворитель А: 90% H₂O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H₂O 0,1% TFA. Скорость потока: 40 мл/мин. Время градиентного элюирования: 12

мин. Начальное процентное содержание В: 15; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя насыщенный раствор NaHCO_3 , до pH 10, и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом магния. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 6-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин (178 мг, 0,534 ммоль, выход 17,63%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 333,4$. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6): δ 8,33 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,09 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

Стадия 4: 6-Бром-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин



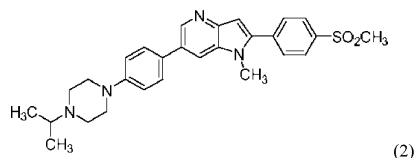
В раствор, содержащий 6-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин (170 мг, 0,510 ммоль) и йодметан (181 мг, 1,276 ммоль) в диметилформамиде (5 мл), при температуре 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия) (51,0 мг, 1,276 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили уксусной кислотой (0,5 мл). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали, используя раствор 1 N K_2HPO_4 (2×35 мл), воду (2×35 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (35 мл). Органический раствор затем высушивали над безводным сульфатом магния. Продукт, представляющий собой 6-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин (75 мг, 0,216 ммоль, выход 42,3%), выделяли в виде белого твердого вещества, используя хроматограф ISCO (40 г силикагеля, 10-50% этилацетат). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 347,9$.

Стадия 5: 2-(3,4-Диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин

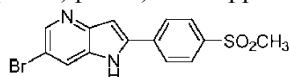
Смесь, содержащую 6-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин (35 мг, 0,101 ммоль), 1-изопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (46,6 мг, 0,141 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos-Pd-G3) (8,53 мг, 10,08 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (0,176 мл, 0,353 ммоль) в 1,4-диоксане (1,2 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 85°C в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли метанолом, фильтровали через акродиск и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (коллонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 $21,2 \times 100$). Растворитель А: 90% H_2O -10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H_2O 0,1% TFA. Скорость потока: 20 мл/мин. Время градиентного элюирования: 15 мин. Начальное процентное содержание В: 14; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя раствор 1 N NaOH , и экстрагировали дихлорметаном (4×40 мл).

Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали продукт, представляющий собой 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин (34,5 мг, 0,073 ммоль, выход 72,0%), в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 471,2$. ЯМР ^1H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,73 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,12 (dd, $J=8,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,10-7,06 (m, 3H), 7,03 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,35-3,28 (m, 4H), 2,80-2,73 (m, 5H), 1,14 (d, $J=6,6$ Гц, 6H).

Пример 2. 6-(4-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин



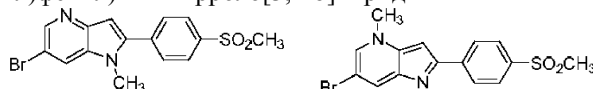
Стадия 1: 6-Бром-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин



Смесь, содержащую N-(2,5-дибромпиридин-3-ил)метансульфонамид (0,48 г, 1,455 ммоль), 1-этил-4-(метилсульфонил)бензол (0,328 г, 1,818 ммоль), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,061 г, 0,087 ммоль) и йодид меди(I) (0,017 г, 0,087 ммоль) в диметилформамиде (5 мл), дегазировали и нагревали в запаянной ампуле при температуре 100°C в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат дополнительно разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали, используя воду (3×40 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (40 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. После того, как растворитель был удален при пониженном давлении, остаток направляли в хроматограф ISCO (80 г силикагеля,

непористая основа, 0-5% метанол/дихлорметан). Продукт (0,275 г) очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 30,0×100. Растворитель А: 90% H₂O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H₂O 0,1% TFA. Скорость потока: 40 мл/мин. Время градиентного элюирования: 12 мин. Начальное процентное содержание В: 15; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя насыщенный раствор NaHCO₃ до pH 10, и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом магния. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 6-бром-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин (119 мг, 0,339 ммоль, выход 23,29%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 351,1. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆): δ 12,21 (s, 1H), 8,43 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,24-8,18 (m, 2H), 8,08-8,03 (m, 2H), 8,02 (dd, J=1,9, 0,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,28 (s, 3H).

Стадия 2: 6-Бром-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин и 6-бром-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4Н-пирроло[3,2-б]пиридин



В раствор, содержащий 6-бром-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин (454 мг, 1,293 ммоль) и йодметан (459 мг, 3,23 ммоль) в диметилформамиде (10 мл), при температуре 0°C добавлял гидрид натрия (60% масляная дисперсия) (129 мг, 3,23 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили уксусной кислотой (0,370 мл, 6,46 ммоль). Смесь концентрировали при пониженном давлении до объема, составляющего приблизительно 5 мл. Остаток разбавляли метанолом (10 мл) и впрыскивали посредством нескольких впрыскиваний в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 30,0×100. Растворитель А: 90% H₂O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H₂O 0,1% TFA. Скорость потока: 40 мл/мин. Время градиентного элюирования: 12 мин. Начальное процентное содержание В: 12; конечное процентное содержание В: 100). Фракции, содержащие одинаковый продукт, объединяли, концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя насыщенный раствор NaHCO₃, и экстрагировали дихлорметаном (4×30 мл). Объединенные экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 6-бром-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин (154 мг, 0,422 ммоль, выход 32,6%) и 6-бром-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4Н-пирроло[3,2-б]пиридин (64 мг, 0,175 ммоль, выход 13,56%). Оба продукта представляли собой светло-желтые твердые вещества.

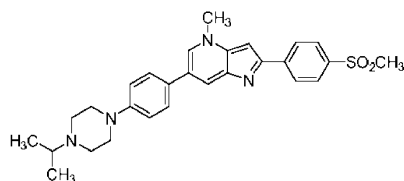
6-бром-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин: ЖХ-МС (M+H)⁺ = 365,0. ЯМР ¹H (500 МГц, ацетонитрил-d₃): δ 8,50 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,11-8,06 (m, 3H), 7,90-7,84 (m, 2H), 6,85 (d, J=0,6 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

6-бром-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4Н-пирроло[3,2-б]пиридин: ЖХ-МС (M+H)⁺ = 365,1. ЯМР ¹H (500 МГц, ацетонитрил-d₃): δ 8,42-8,37 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,09 (d, J=0,6 Гц, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,12 (s, 3H).

Стадия 3: 6-(4-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин

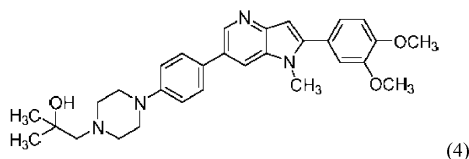
Смесь, содержащую 6-бром-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин (21 мг, 0,057 ммоль), 1-изопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (26,6 мг, 0,080 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos-Pd-G3) (4,87 мг, 5,75 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (0,101 мл, 0,201 ммоль) в 1,4-диоксане (0,8 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 85°C в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали через акродиск и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2×100. Растворитель А: 90% H₂O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H₂O 0,1% TFA. Скорость потока: 20 мл/мин. Время градиентного элюирования: 15 мин. Начальное процентное содержание В: 14; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя раствор 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (4×40 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин (14 мг, 0,028 ммоль, выход 49,3%) в виде светлого бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 489,5. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,71 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,18 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,97 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,70 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,07 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,30 (m, 3H), 3,24-3,18 (m, 4H), 2,70 (dt, J=13,1, 6,4 Гц, 1H), 2,64-2,59 (m, 4H), 1,03 (d, J=6,6 Гц, 6H).

Пример 3. 6-(4-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4Н-пирроло[3,2-б]пиридин

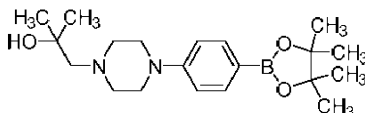


Смесь, содержащую 6-бром-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4Н-пирроло[3,2-б]пиридин (стадия 2 в примере 2) (22 мг, 0,060 ммоль), 1-изопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (26,9 мг, 0,081 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos-Pd-G3) (5,10 мг, 6,02 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (0,105 мл, 0,211 ммоль) в 1,4-диоксане (0,8 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 85°C в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали через акродиск и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2×100. Растворитель А: 90% H₂O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H₂O 0,1% TFA. Скорость потока: 20 мл/мин. Время градиентного элюирования: 15 мин. Начальное процентное содержание В: 10; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя раствор 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (4×40 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали продукт, представляющий собой 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4Н-пирроло[3,2-б]пиридин (12 мг, 0,024 ммоль, выход 40,0%), в виде светлого бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 489,4. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,45 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,40 (d, J=8,5 Гц, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,65 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,28 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,23-3,17 (m, 4H), 2,70 (quin, J=6,5 Гц, 1H), 2,63-2,58 (m, 4H), 1,03 (d, J=6,6 Гц, 6H).

Пример 4. 1-(4-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Стадия 1: 2-Метил-1-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ол



В смесь, содержащую 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (150 мг, 0,520 ммоль) и карбонат калия (108 мг, 0,781 ммоль) в метаноле (2 мл), при температуре 0°C добавляли 2,2-диметилоксиран (56,3 мг, 0,781 ммоль) в диметилформамиде (0,2 мл) одной порцией. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 28 ч, разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали, используя воду (2×20 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (20 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Продукт, представляющий собой 2-метил-1-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ол (113 мг, 0,314 ммоль, выход 60,3%), выделяли в виде белого твердого вещества, используя хроматограф ISCO (24 г силикагеля, непористая основа, 1-10% этилацетат/гексан). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 361,3. ЯМР ¹H (500 МГц, хлороформ-d): δ 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,91 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,35-3,25 (m, 4H), 2,88-2,76 (m, 4H), 2,41 (s, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,22 (s, 6H).

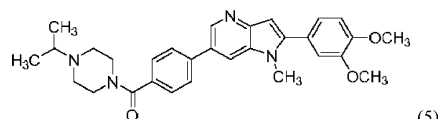
Стадия 2: 1-(4-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол

Смесь, содержащую 6-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин (20 мг, 0,058 ммоль), 2-метил-1-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ол (28,0 мг, 0,078 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos-Pd-G3) (4,88 мг, 5,76 мкмоль), и трехосновный фосфат калия (0,101 мл, 0,202 ммоль) в 1,4-диоксане (0,8 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 85°C в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали через акродиск и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2×100. Растворитель А: 90% H₂O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H₂O 0,1% TFA. Скорость потока: 20 мл/мин. Время градиентного элюирования: 15 мин. Начальное процентное содержание В: 15; конечное процентное содержание В:

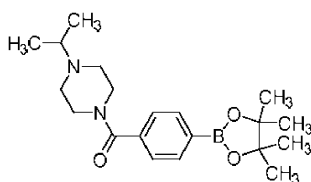
100). Соответствующие фракции концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя раствор 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (4×40 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 1-(4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (18 мг, 0,036 ммоль, выход 61,8%) в виде бледного твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 501,5$.

ЯМР 1H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,73 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,76 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,13 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,10-7,05 (m, 3H), 7,03 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,33-3,28 (m, 4H), 2,90-2,85 (m, 4H), 2,45 (s, 2H), 1,24 (s, 6H).

Пример 5. (4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)фенил)(4-изопропилпиперазин-1-ил)метанон



Стадия 1: (4-Изопропилпиперазин-1-ил)(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанон



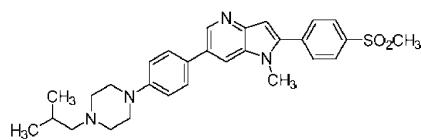
Смесь, содержащую 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойную кислоту (100 мг, 0,403 ммоль), 1-изопропилпиперазин (64,6 мг, 0,504 ммоль), гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (BOP) (267 мг, 0,605 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,282 мл, 1,612 ммоль) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали, последовательно используя воду (3×15 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (15 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Продукт, представляющий собой (4-изопропилпиперазин-1-ил)(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанон (92 мг, 0,257 ммоль, выход 63,7%), выделяли в виде белого твердого вещества, используя хроматограф ISCO (24 г силикагеля, непористая основа, 0-8% метанол/дихлорметан). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 359,1$.

Стадия 2: (4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)фенил)(4-изопропилпиперазин-1-ил)метанон

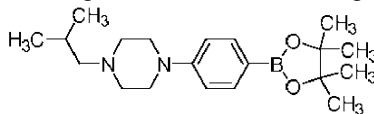
Смесь, содержащую 6-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (15 мг, 0,043 ммоль), (4-изопропилпиперазин-1-ил)(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанон (19,35 мг, 0,054 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos-Pd-G3) (3,66 мг, 4,32 мкмоль), и трехосновный фосфат калия (0,076 мл, 0,151 ммоль) в 1,4-диоксане (0,8 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 85°C в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали через акродиск, и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонка: Waters Symmetry Shield 5u 19×100 мм. Растворитель А: 90% H₂O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H₂O 0,1% TFA. Скорость потока: 20 мл/мин. Время градиентного элюирования: 15 мин. Начальное процентное содержание В: 14; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя раствор 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (4×35 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали (4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)фенил)(4-изопропилпиперазин-1-ил)метанон (2,4 мг, 4,67 мкмоль, выход 10,81%) в виде бесцветной пленки. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 499,3$.

ЯМР 1H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,76 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,81 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,14 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,09 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,91-3,85 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,56 (br s, 2H), 2,78 (dt, J=12,9, 6,4 Гц, 1H), 2,70-2,48 (t, 4H), 1,10 (d, J=6,6 Гц, 6H).

Пример 6. 6-(4-(4-Изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин



Стадия 1: 1-Изобутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин

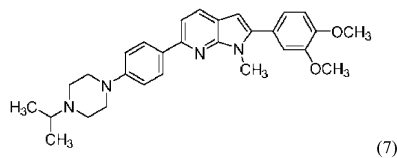


В раствор, содержащий 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (0,715 г, 2,481 ммоль), изобутиральдегид (0,789 мл, 8,68 ммоль), сульфат магния (5,97 г, 49,6 ммоль) и уксусную кислоту (1,420 мл, 24,81 ммоль) в диметилформамиде (15 мл), при комнатной температуре добавляли триацетоксиборогидрид натрия (2,366 г, 11,16 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Гетерогенную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат дополнительно разбавляли этилацетатом (80 мл), промывали, используя насыщенный раствор NaHCO_3 (25 мл), воду (2×25 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (25 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Продукт, представляющий собой 1-изобутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (0,444 г, 1,290 ммоль, выход 52,0%), выделяли в виде белого твердого вещества, используя хроматограф ISCO (40 г силикагеля, непористая основа, 0-5% метанол/дихлорметан). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 345,3$. ЯМР ^1H (500 МГц, хлороформ-d): δ 7,72 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,91 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 3,37-3,20 (m, 4H), 2,65-2,49 (m, 4H), 2,15 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,84 (dt, $J=13,5, 6,7$ Гц, 1H), 1,35 (s, 12H), 0,95 (d, $J=6,6$ Гц, 6H).

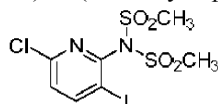
Стадия 2: 6-(4-(4-Изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин

Смесь, содержащую 6-бром-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (40 мг, 0,110 ммоль), 1-изобутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (52,8 мг, 0,153 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos-Pd-G3 (9,27 мг, 10,95 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (0,192 мл, 0,383 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 85°C в течение 15 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали через акродиск, и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2x100. Растворитель А: 90% H_2O -10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H_2O 0,1% TFA. Скорость потока: 20 мл/мин. Время градиентного элюирования: 15 мин. Начальное процентное содержание В: 11; конечное процентное содержание В: 100). Соответствующие фракции концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя раствор 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (4x40 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (30 мг, 0,058 ммоль, выход 53,4%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 503,4$. ЯМР ^1H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,78 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,82-7,76 (m, 3H), 7,62 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,08 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,33-3,28 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,65-2,58 (m, 4H), 2,19 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,86 (dt, $J=13,5, 6,7$ Гц, 1H), 0,97 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

Пример 7. 2-(3,4-Диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



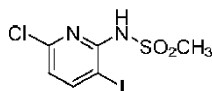
Стадия 1: N-(6-Хлор-3-йодпиридин-2-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамид



В раствор, содержащий 6-хлор-3-йодпиридин-2-амин (2,0 г, 7,86 ммоль) в пиридине (20 мл), при температуре 0°C добавляли метансульфонилхлорид (3,04 мл, 39,3 ммоль) в течение 10 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 36 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. В остаток добавляли этилацетат (180 мл), и смесь фильтровали через целит. Фильтрат промывали, последовательно используя воду (3x40 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (40 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Продукт, представляющий собой N-(6-хлор-3-йодпиридин-2-ил)-N-(метил-

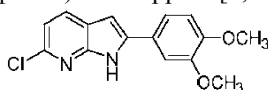
сульфонил)метансульфонамид (1,89 г, 4,60 ммоль, выход 58,6%), выделяли в виде бежевого твердого вещества, используя хроматограф ISCO (220 г силикагеля, 10-50% этилацетат/гексан). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 410,9.

Стадия 2: N-(6-Хлор-3-йодпиридин-2-ил)метансульфонамид



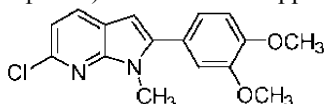
В суспензию, содержащую N-(6-хлор-3-йодпиридин-2-ил)-N-(метилсульфонил) метансульфонамид (1,89 г, 4,60 ммоль) в тетрагидрофуране (11 мл), при комнатной температуре добавляли раствор 10% гидроксида натрия (11 мл, 30,3 ммоль) в течение 3 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении до объема, составляющего приблизительно 10 мл. Остаток разбавляли водой (10 мл) и нейтрализовали концентрированной хлористоводородной кислотой до pH 6-7. Выпавший в осадок продукт, представляющий собой N-(6-хлор-3-йодпиридин-2-ил)метансульфонамид (1,46 г, 4,39 ммоль, выход 95%), собирали в виде бежевого твердого вещества, осуществляя фильтрацию при пониженном давлении, и высушивали при температуре 50°C при пониженном давлении. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 332,8. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆): δ 10,06 (br s, 1H), 8,28 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,08 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H).

Стадия 3. 6-Хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин



Смесь, содержащую N-(6-хлор-3-йодпиридин-2-ил)метансульфонамид (600 мг, 1,804 ммоль), 4-этинил-1,2-диметоксибензол (439 мг, 2,71 ммоль), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (76 мг, 0,108 ммоль) и йодид меди(I) (20,62 мг, 0,108 ммоль) в диметилформамиде (8 мл), дегазировали и нагревали в запаянной ампуле при температуре 100°C в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении почти досуха. Остаток разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали, используя воду (2×30 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл) последовательно, и высушивали над безводным сульфатом магния. Продукт, представляющий собой 6-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (154 мг, 0,533 ммоль, выход 29,6%), выделяли в виде желтовато-коричневого твердого вещества, используя хроматограф ISCO (80 г силикагеля, 0-5% метанол/дихлорметан). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 289,1. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆): δ 12,30 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,52 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,90 (d, J=1,9 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Стадия 4. 6-Хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин



В раствор, содержащий 6-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (152 мг, 0,526 ммоль) и йодметан (187 мг, 1,316 ммоль) в диметилформамиде (5 мл), при температуре 0°C добавляли гидрид натрия (60% масляная дисперсия) (52,6 мг, 1,316 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили уксусной кислотой (0,5 мл). Смесь разбавляли этилацетатом (150 мл). Полученный в результате раствор промывали, последовательно используя раствор 1 N K₂HPO₄ (2×35 мл), воду (2×35 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (35 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Продукт, представляющий собой 6-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (175 мг, 0,578 ммоль, выход 110%), выделяли в виде желтовато-коричневого твердого вещества, используя хроматограф ISCO (40 г силикагеля, 10-50% этилацетат). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 303,3.

Стадия 5. 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин

Смесь, содержащую 6-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (25 мг, 0,074 ммоль), 1-изопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин (30,7 мг, 0,093 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos-Pd-G3) (6,29 мг, 7,43 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (0,130 мл, 0,260 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 80°C в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали через акродиск, и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2×100. Растворитель А: 90% H₂O-10% метанол-0,1% TFA; растворитель В: 10% метанол-90% H₂O 0,1% TFA. Скорость потока: 20 мл/мин. Время градиентного элюирования: 15 мин. Начальное процентное содержание В: 22; конечное процентное содержание В: 100). Соот-

ветствующие фракции концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя раствор 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (4×40 мл).

Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (19 мг, 0,040 ммоль, выход 53,8%) в виде бледного твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 471,4. ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,06 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,95 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,12 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,04 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 4H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 4H), 1,03 (d, J=6,6 Гц, 6H).

Примеры 8-19, представленные в табл. 1, были осуществлены в соответствии со способами синтеза, описанными для получения соединений в примерах 1-7.

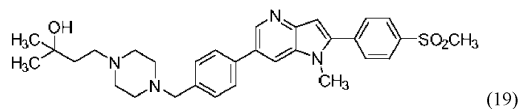
Таблица 1

Номер примера	Структура
8	
9	
10	
11	
12	

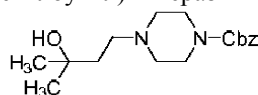
13	
14	
15	
16	
17	
18	
Номер примера	Аналитические данные
8	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 483,2. ЯМР ¹ H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,73 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,13 (dd, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,10-7,07 (m, 3H), 7,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,40-3,31 (m, 4H), 2,81-2,73 (m, 4H), 2,37 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 1,01-0,91 (m, 1H), 0,65-0,55 (m, 2H), 0,19 (q, J = 5,0 Гц, 2H)
9	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 472,5. ЯМР ¹ H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,68 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,54 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,82 (dd, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,80

	(d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,69-3,63 (m, 4H), 2,78 (dt, J = 13,0, 6,6 Гц, 1H), 2,73-2,68 (m, 4H), 1,14 (d, J = 6,3 Гц, 6H)
10	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 459,4. ЯМР ¹ H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,74 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,14-7,06 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,35-3,29 (m, 4H), 2,78-2,74 (m, 4H), 1,15 (d, J = 6,6 Гц, 6H)
11	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 475,4. ЯМР ¹ H (500 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,02 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 8,04 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,88 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,23-3,17 (m, 4H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 4H), 1,03 (d, J = 6,6 Гц, 6H)
12	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 515,5. ЯМР ¹ H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,73 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,13 (dd, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,10-7,00 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 4H), 2,76 (br d, J = 5,2 Гц, 6H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,29 (s, 6H)
13	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 529,4. ЯМР ¹ H (500 МГц, метанол-d ₄): δ 8,57 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,27-3,24 (m, 4H), 3,07-3,04 (m, 4H)
14	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 489,4. ЯМР ¹ H (500 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,02 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 8,04 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,88 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,24-3,19 (m, 4H), 2,54-2,50 (m, 4H), 2,11 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,83 (dt, J = 13,5, 6,8 Гц, 1H), 0,90 (d, J = 6,3 Гц, 6H)
15	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 519,4. ЯМР ¹ H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,78 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,85-7,73 (m, 3H), 7,62 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,07 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,36-3,26 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,92-2,83 (m, 4H), 2,45 (s, 2H), 1,24 (s, 6H)
16	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 533,4. ЯМР ¹ H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,78 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,14-8,07 (m, 2H), 7,82-7,76 (m, 3H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,90 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,33-3,27 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,75 (br t, J = 5,7 Гц, 6H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,29 (s, 6H)
17	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 503,4. ЯМР ¹ H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,46-8,38 (m, 3H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,06 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,32-3,27 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,63-2,57 (m, 4H), 2,18 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 1,86 (dt, J = 13,4, 6,9 Гц, 1H), 0,96 (d, J = 6,6 Гц, 6H)
18	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 489,3. ЯМР ¹ H (400 МГц, метанол-d ₄): δ 8,62 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13-8,06 (m, 2H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,87-7,79 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 8,6, 2,0 Гц, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,88 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 3,39 (br s, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,08-2,98 (m, 5H), 1,26 (d, J = 6,5 Гц, 6H)

Пример 19. 2-Метил-4-(4-(4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил) бензил)пиперазин-1-ил)бутан-2-ол



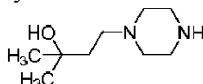
Стадия 1: Бензил-4-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиперазин-1-карбоксилат



В смесь, содержащую бензил пиперазин-1-карбоксилат (150 мг, 0,681 ммоль) и карбонат калия (188 мг, 1,362 ммоль) в диметилформамиде (2 мл), при температуре 0°C добавляли 4-бром-2-метилбутан-2-ол

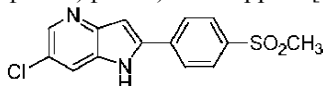
(143 мг, 0,858 ммоль) в диметилформамиде (0,2 мл) одной порцией. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч, разбавляли этилацетатом (10 мл), и фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали, используя воду (2×20 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (20 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Целевое промежуточное соединение (110 мг, 0,359 ммоль, выход 52,7%) выделяли в виде белого твердого вещества, используя хроматограф ISCO (24 г силикагеля, непористая основа, 1-8% этилацетат/гексан). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 307,4. ЯМР ¹H (400 МГц, хлороформ-d): δ 7,39-7,29 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,55-3,48 (m, 4H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,49 (br s, 4H), 1,66-1,61 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

Стадия 2. 2-Метил-4-(пиперазин-1-ил)бутан-2-ол



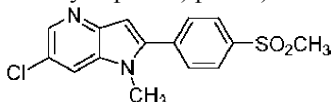
Смесь, содержащую бензил-4-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиперазин-1-карбоксилат (105 мг, 0,343 ммоль) и 10% Pd/C (22,98 мг, 0,022 ммоль) в метаноле (9 мл) и THF (3 мл), перемешивали в атмосфере водорода, получаемого из водородного баллона, при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Катализатор удаляли, осуществляя фильтрование при пониженном давлении, через целит. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали целевое промежуточное соединение (56 мг, 0,325 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 173,2.

Стадия 3. 6-Хлор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин



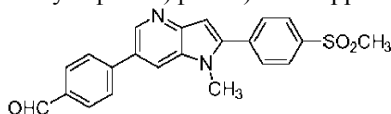
В раствор, содержащий 2-бром-5-хлор-пиридин-3-амин (5,0 г, 24,1 ммоль) в диметилформамиде (50 мл), при комнатной температуре порциями добавляли 1-этинил-4-метилсульфонилбензол (6,0 г, 33,74 ммоль), йодид меди(I) (459 мг, 2,41 ммоль), трет-бутоксид калия (5,4 г, 48,2 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (500 мг, 0,43 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали три раза в атмосфере азота и перемешивали при температуре 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом, промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. После того, как растворитель был удален при пониженном давлении, остаток очищали на силикагеле методом флэш-хроматографии, используя смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 1:1 в качестве элюента, с получением целевого промежуточного соединения (1,937 г, 5,8 ммоль, выход 24%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 307,1. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,22 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,05 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,28 (s, 3H).

Стадия 4. 6-Хлор-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин



В процессе перемешивания в раствор, содержащий 6-хлор-2-(4-метилсульфонилфенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (5,0 г, чистота ~80%, 13,07 ммоль) и MeI (2,03 г, 14,38 ммоль) в диметилформамиде (60 мл), при комнатной температуре порциями добавляли Cs₂CO₃ (8,52 г, 26,14 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (колонка: препаративная колонка XSelect CSH C18 OBD, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 25% В до 40% В в течение 15 мин; ультрафиолетовый детектор, длина волны 254/210 нм), чтобы получить 6-хлор-1-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пирроло[3,2-b]пиридин (1,73 г, 5,22 ммоль, выход 41,4%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 321,1. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,40 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, J=6,9 Гц, 2H), 7,95 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

Стадия 5. 4-(1-Метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)бензальдегид



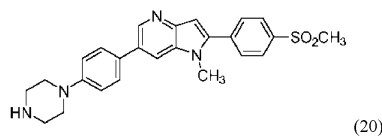
Смесь, содержащую 6-хлор-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (300 мг, 0,935 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (271 мг, 1,169 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos-Pd-G3) (79 мг, 0,094 ммоль) и трехосновный фосфат калия (1,637 мл, 3,27

ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 110°C в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении почти досуха. Остаток растворяли в этилацетате (150 мл), промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия (25 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Целевое промежуточное соединение (261 мг, 0,668 ммоль, выход 71,5%) выделяли в виде желтого твердого вещества, используя хроматограф ISCO (40 г силикагеля, непористая основа, 40-100% этилацетат). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 391,0. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,09 (s, 1H), 8,87 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,45 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,15-8,08 (m, 4H), 8,08-8,03 (m, 2H), 8,00 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,97 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,33 (s, 3H).

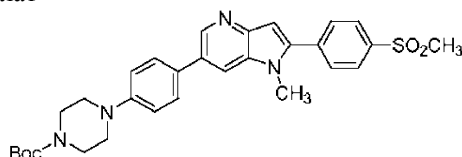
Стадия 6. 2-Метил-4-(4-(4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)бензил)пиперазин-1-ил)бутан-2-ол

В раствор, содержащий 4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)бензальдегид (40 мг, 0,102 ммоль), 2-метил-4-(пиперазин-1-ил)бутан-2-ол (52,9 мг, 0,307 ммоль), сульфат магния (247 мг, 2,049 ммоль) и уксусную кислоту (0,059 мл, 1,024 ммоль) в диметилформамиде (1,2 мл), при комнатной температуре добавляли триацетоксиборгидрид натрия (87 мг, 0,410 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Гетерогенную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в метаноле и впрыскивали в препаративный хроматограф ВЭЖХ. Соответствующие фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали, используя раствор 1 N NaOH, и экстрагировали дихлорметаном (4×35 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали целевой продукт (22,5 мг, 0,040 ммоль, выход 39,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 547,2. ЯМР ¹H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,80 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,15-8,09 (m, 2H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,67 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,48 (br d, J=6,7 Гц, 2H), 6,92 (d, J=0,8 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,69 (br s, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,01-2,61 (m, 6H), 1,97-1,50 (m, 6H), 1,27 (s, 6H).

Пример 20. 1-Метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин



Стадия 1: Трет-Бутил 4-(4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



Смесь, содержащую 6-хлор-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (пример 19, стадия 4) (80 мг, 0,249 ммоль), трет-бутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (121 мг, 0,312 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бибенил)[2-(2'-амино-1,1'-бибенил)]палладия(II) (XPhos-Pd-G3) (21,11 мг, 0,025 ммоль) и трехосновный фосфат калия (0,436 мл, 0,873 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл), дегазировали и нагревали в закрытой ампуле при температуре 110°C в течение 7 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия (15 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Целевой продукт (95 мг, 0,170 ммоль, выход 68,3%) выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества, используя хроматограф ISCO (40 г силикагеля, 0-4% метанол/дихлорметан). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 547,2. ЯМР ¹H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,76 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,80-7,74 (m, 3H), 7,61 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,06 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,66-3,59 (m, 4H), 3,26-3,18 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

Стадия 2: 1-Метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин

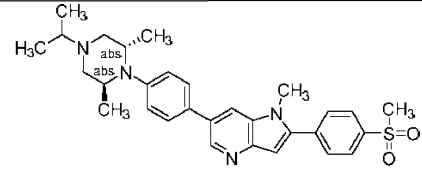
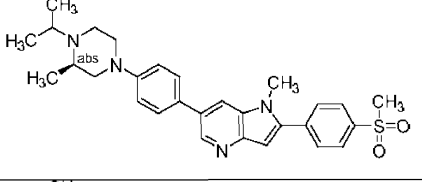
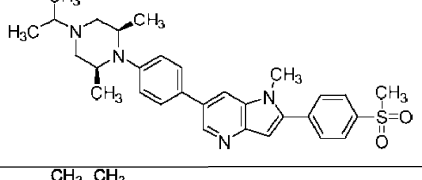
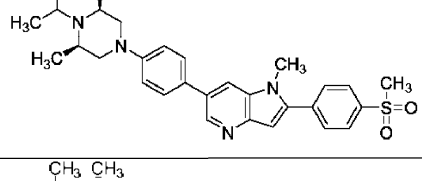
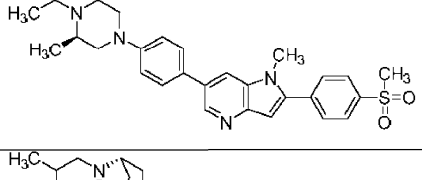
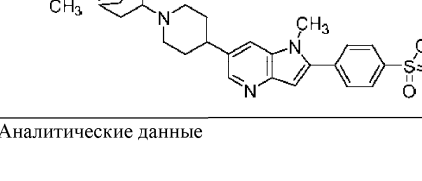
В раствор, содержащий трет-бутил-4-(4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (90 мг, 0,165 ммоль) в дихлорметане (2 мл), при температуре 0°C добавляли TFA (2 мл) в течение 1 мин. Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении досуха. В остаток добавляли насыщенный раствор NaHCO₃. Смесь экстрагировали дихлорметаном (4×40 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали целевой продукт (61 мг, 0,134 ммоль, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 447,1. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,71 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,19 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,97 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,09 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (s, 3H),

3,27-3,22 (m, 4H), 3,07-2,99 (m, 4H).

Примеры 21-36 были осуществлены в соответствии с общими способами, описанными в настоящем документе, с применением соответствующих исходных материалов, реагентов и условий.

Таблица 2

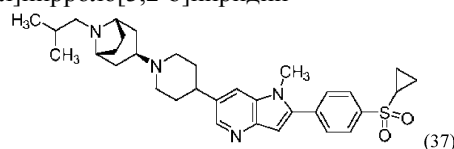
Номер примера	Структура
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

31	
32	
33	
34	
35	
36	
Номер примера	Аналитические данные
21	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 533,2. ЯМР ¹ H (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,84-8,77 (m, 1H), 8,16-8,08 (m, 2H), 7,86 (br s, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,52 (br s,

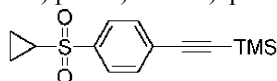
	2H), 6,92 (br d, J = 3,1 Гц, 1H), 3,87 (d, J = 4,1 Гц, 3H), 3,67 (br s, 2H), 3,17 (d, J = 3,9 Гц, 3H), 2,94-2,34 (m, 10H), 1,22 (br s, 6H).
22	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 490,3. ЯМР ¹ H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,84-8,77 (m, 1H), 8,12 (br dd, J = 7,4, 2,5 Гц, 2H), 7,86 (br d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,81 (dd, J = 4,3, 2,2 Гц, 2H), 7,68 (br s, 2H), 7,54 (br s, 2H), 6,92 (br d, J = 2,5 Гц, 1H), 3,91-3,83 (br s, 3H), 3,76-3,57 (br s, 2H), 3,21-3,11 (br s, 3H), 2,31 -2,46 (m, 4H), 1,91-1,54 (m, 4H), 1,31 (br s, 3H).
23	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 503,3. ЯМР ¹ H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,80 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,15-8,08 (m, 2H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,92 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,81-2,56 (m, 5H), 1,72-1,55 (m, 4H), 1,14 (br s, 6H).
24	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 503,2. ЯМР ¹ H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,81 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,14-8,08 (m, 2H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,03 – 2,98 (m, 1H), 2,32 (s, 6H). 2,08 – 2,02 (m, 2H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 4H).
25	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 489,1. ЯМР ¹ H (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,80 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,14-8,09 (m, 2H), 7,85 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,79-2,47 (m, 6H), 1,74 – 1,56 (m, 4H), 1,17 (br s, 3H).
26	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 515,1. ЯМР ¹ H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,79 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,15-8,00 (m, 2H), 7,92-7,73 (m, 3H), 7,59 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,02-6,80 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 5H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,12-1,92 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,1 Гц, 6H)
27	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 487,1. ЯМР ¹ H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,78 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,16-8,06 (m, 2H), 7,83-7,74 (m, 3H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,15-7,04 (m, 2H), 6,90 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 3,91-3,80 (m, 4H), 3,74 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,21-3,09 (m, 5H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,65 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 2,45 (t, J = 11,0 Гц, 1H), 2,30-2,10 (m, 2H), 2,00-1,79 (m, 3H), 1,59-1,49 (m, 1H)
28	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 503,2. ЯМР ¹ H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,77 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,79-7,76 (m, 3H), 7,60 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,07 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,87 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 3,99-3,83 (m, 4H), 3,36 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,25-3,11 (m, 4H), 2,89-2,65 (m, 5H), 1,16-1,09 (m, 9H)
29	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 503,3. ЯМР ¹ H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,78 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,84-7,74 (m, 3H), 7,59 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,05 (d, J =

	9,0 Гц, 2H), 6,90 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,70-3,51 (m, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,10-2,46 (m, 5H), 1,22 (s, 6H), 1,00 (s, 3H)
30	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 503,2. ЯМР ¹ H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,78 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,78-7,60 (m, 3H), 7,60 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,06 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,98-3,84 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,42-3,28 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 4H), 2,95-2,48 (m, 5H), 1,18-1,00 (m, 9H)
31	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 517,2. ЯМР ¹ H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,81 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,88-7,72 (m, 3H), 7,61 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,18 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,90-2,65 (m, 3H), 2,64-2,38 (m, 2H), 1,20-0,90 (m, 12H)
32	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 503,2. ЯМР ¹ H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,76 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,92-7,68 (m, 3H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,06 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,67-3,48 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,06-2,68 (m, 4H), 2,60-2,45 (m, 1H), 1,30-1,10 (m, 6H), 0,97 (d, J = 6,5 Гц, 3H)
33	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 517,2. ЯМР ¹ H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,79 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,98-7,74 (m, 3H), 7,64 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,40-3,21 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,98-2,68 (m, 3H), 2,38-2,18 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 0,91 (d, J = 6,3 Гц, 6H)
34	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 517,1. ЯМР ¹ H (300 МГц, метанол-d ₄): δ 8,62 (s, 1H), 8,18-8,07 (m, 3H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,08-6,99 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,67-3,61 (m, 5H), 3,21 (s, 5H), 1,39-1,33 (m, 12H).
35	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 517,3. ЯМР ¹ H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,77 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,16-8,04 (m, 2H), 7,88-7,78 (m, 3H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,09-7,03 (m, 2H), 6,90 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,31 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 1,33-1,18 (m, 9H), 1,10 (d, J = 6,4 Гц, 3H)
36	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 535,3. ЯМР ¹ H (300 МГц, метанол-d ₄): δ 8,32 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,17-8,08 (m, 2H), 7,95-7,86 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,41-3,27 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 4H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,92-2,74 (m, 1H), 2,74-2,59 (m, 1H), 2,42-2,19 (m, 4H), 2,10-1,89 (m, 5H), 1,89-1,72 (m, 6H), 1,71-1,52 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,6 Гц, 6H)

Пример 37. 2-(4-Циклопропилсульфонилфенил)-1-метил-6-[1-[рац-(1S,5R)-8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-4-пиперидил]пирроло[3,2-b]пиридин

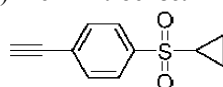


Стадия 1. ((4-(Циклопропилсульфонил)фенил)этинил)триметилсилан



В процессе перемешивания в раствор, содержащий 1-бром-4-циклопропилсульфонил-бензол (2,6 г, 9,96 ммоль) и Et₃N (4,16 мл, 29,87 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл), добавляли йодид меди(I) (189,6 мг, 1 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (697,94 мг, 1 ммоль) и этинил(триметил)силан (1,47 г, 14,93 ммоль), при температуре 0°C. Полученный в результате раствор дегазировали три раза, используя азот, и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь затем концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 2:1 в качестве элюента, чтобы получить целевое соединение (1,7 г, 6,1 ммоль, выход 61,3%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 279,1.

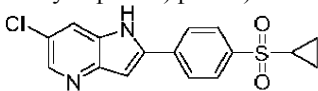
Стадия 2: 1-(Циклопропилсульфонил)-4-этинилбензол



В процессе перемешивания в раствор, содержащий 2-(4-циклопропилсульфонилфенил)этинилтриметилсилан (1,7 г, 6,11 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл), добавляли TBAF (раствор 1 М в тетрагидрофуране) (2,44 мл, 2,44 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь затем концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь петролейного эфира и этилацетата в со-

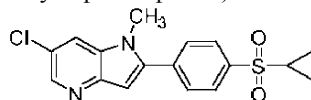
отношении 2:1 в качестве элюента, чтобы получить целевое соединение (720 мг, 3,49 ммоль, выход 57,2%) в виде желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (400 МГц, хлороформ-d): δ 7,91-7,85 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,51-2,44 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H).

Стадия 3: 6-Хлор-2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин



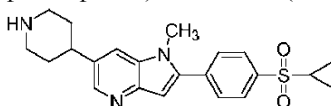
В процессе перемешивания в раствор, содержащий 2-бром-5-хлор-пиридин-3-амин (350 мг, 1,69 ммоль) и 1-циклопропилсульфонил-4-этинил-бензол (348 мг, 1,69 ммоль) в диметилформамиде (5 мл), добавляли йодид меди(I) (32,1 мг, 0,17 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (118,2 мг, 0,17 ммоль) и Et₃N (0,71 мл, 5,06 ммоль). Полученный в результате раствор дегазировали три раза, используя азот, и перемешивали в течение ночи при температуре 90°C в атмосфере азота. Реакцию затем гасили водой, и смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органический слой промывали раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в диметилформамиде (5 мл) и добавляли трет-бутоксид калия (566,7 мг, 5,06 ммоль). Полученный в результате раствор дегазировали три раза, используя азот, и перемешивали в течение ночи при температуре 90°C. Реакцию затем гасили водой, и смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органический слой промывали раствором хлорида натрия и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии, используя смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 1:1 в качестве элюента, чтобы получить целевое соединение (281 мг, 0,76 ммоль, выход 63,8%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 333,1.

Стадия 4: 6-Хлор-2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)-1-метилпирроло[3,2-b]пиридин



В раствор, содержащий 6-хлор-2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин (350 мг, 1,05 ммоль) в диметилформамиде (8 мл), добавляли CH₃I (0,2 мл, 1,09 ммоль) и Cs₂CO₃ (700 мг, 2,15 ммоль), при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), промывали водой (3×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток затем очищали методом хроматографии, используя силикагель, чтобы получить целевое соединение (150 мг, выход 41,1%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 347,1.

Стадия 5: 2-(4-Циклопропилсульфонил)фенил)-1-метил-6-(4-пиперидил)пирроло[3,2-b]пиридин



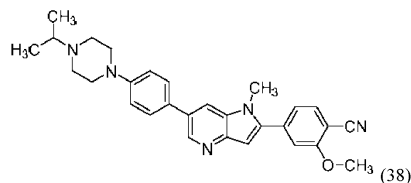
В смесь, содержащую 6-хлор-2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)-1-метил-пирроло[3,2-b]пиридин (140 мг, 0,4 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (190 мг, 0,61 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл), добавляли раствор K₃PO₄ (260 мг, 1,23 ммоль) в воде (2 мл). В вышеуказанную смесь добавляли Xphos-Pd-G3 (70 мг, 0,08 ммоль). Полученный в результате смесь дегазировали три раза, используя азот, и перемешивали при температуре 90°C в течение ночи. Смесь затем охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали, используя воду (3×50 мл), и высушивали над безводным сульфатом натрия. После фильтрования органический слой концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали методом хроматографии, используя силикагель. Полученное промежуточное соединение растворяли в метаноле (8 мл) и дегазировали три раза, используя азот. В эту смесь добавляли Pd/C (20 мг), реакционный резервуар вакуумировали и обратно заполняли азотом три раза, затем заполняли водородом при атмосферном давлении. После перемешивания в течение 3 ч катализатор отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Остаток затем растворяли в дихлорметане (8 мл) и HCl (раствор 4 M в 1,4-диоксане) (2 мл). Через 1 час растворитель концентрировали, и продукт высушивали при пониженном давлении, чтобы получить целевое соединение (70 мг неочищенного продукта) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 396,5.

Стадия 6:

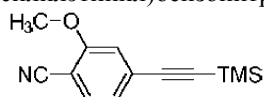
В раствор, содержащий ZnCl₂ (2 мл) в тетрагидрофуране, добавляли NaBH₃CN (320 мг, 5 ммоль). Вышеуказанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. В эту смесь добавляли раствор, содержащий 2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)-1-метил-6-(4-пиперидил)пирроло[3,2-b]пиридин (100 мг, 0,25 ммоль) и 8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он (600 мг, 3,31 ммоль) в метаноле (8 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при температуре 60°C. Через 18 ч растворитель концентрировали и неочищенную смесь очищали методами обращенно-фазовой флэш-хроматографии и препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза А: раствор 10 ммоль/л NH₄HCO₃; подвижная

фаза В: ацетонитрил; градиент: от 40% В до 50% В в течение 5,5 мин; скорость потока: 20 мл/мин; ультрафиолетовый детектор: 254/210 нм), чтобы получить целевое соединение (19,2 мг, выход 13,2%) в виде беловатого твердого вещества. ЯМР ^1H (400 МГц, метанол- d_4): δ 8,31 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,09-8,07 (m, 2H), 7,90-7,86 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,21 (d, $J=11,4$ Гц, 2H), 2,81-2,75 (m, 2H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,33-2,26 (m, 4H), 2,05-1,75 (m, 13H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,32-1,29 (m, 2H), 1,15-1,12 (m, 2H), 0,97 (d, $J=6,6$ Гц, 6H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 561,2$.

Пример 38. 4-[6-[4-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)фенил]-1-метилпирроло[3,2-б]пиридин-2-ил]-2-метоксибензонитрил

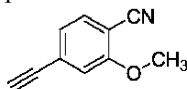


Стадия 1: 2-Метокси-4-(2-триметилсилилэтинил)бензонитрил



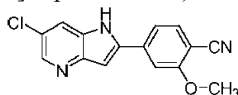
В раствор, содержащий 4-бром-2-метокси-бензонитрил (1 г, 4,72 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли этинил(триметил)силан (2,3 г, 23,58 ммоль), ТЕА (3,3 мл, 23,58 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,33 г, 0,47 ммоль) и йодид меди(I) (0,09 г, 0,47 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали три раза, используя азот, и перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (три раза). Объединенные органические слои промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на силикагеле методом колоночной хроматографии, используя смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 10:1 в качестве элюента, чтобы получить целевое соединение (1 г, выход 92,5%) в виде желтого масла. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 230,2$.

Стадия 2: 4-Этинил-2-метоксибензонитрил



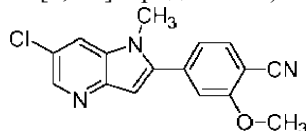
В раствор, содержащий 2-метокси-4-(2-триметилсилилэтинил)бензонитрил (1 г, 4,36 ммоль) в метаноле (10 мл), добавляли K_2CO_3 (1,2 г, 8,72 ммоль) при температуре 0°C . После перемешивания в течение 5 мин при комнатной температуре смесь очищали на силикагеле методом колоночной хроматографии, используя смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 10:1 в качестве элюента, чтобы получить целевое соединение (600 мг, выход 87,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 158,2$.

Стадия 3: 4-(6-Хлор-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-2-метоксибензонитрил



В раствор, содержащий 2-бром-5-хлор-пиридин-3-амин (655 мг, 3,16 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) добавляли 4-этинил-2-метоксибензонитрил (600 мг, 3,82 ммоль), трет-бутоксид калия (855,1 мг, 7,64 ммоль), йодид меди(I) (72,5 мг, 0,38 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (267,6 мг, 0,38 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали три раза, используя азот, и перемешивали при температуре 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали, используя воду (2×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии (колонка: препаративная колонка SunFire C18 OBD, 19×150 мм \times 5 мкм \times 10 нм; подвижная фаза А: водный раствор 0,05% NH_4HCO_3 ; подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 60% В до 80% В в течение 5 мин; ультрафиолетовый детектор: 254/210 нм), чтобы получить целевое соединение (160 мг, выход 14,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 284$.

Стадия 4: 4-(6-Хлор-1-метилпирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-2-метоксибензонитрил



В раствор, содержащий 4-(6-хлор-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)-2-метоксибензонитрил (160 мг, 0,56 ммоль) и CH_3I (0,13 мл, 0,68 ммоль) в диметилформамиде (5 мл), при температуре 0°C добавляли

Cs_2CO_3 (367,5 мг, 1,13 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную в результате смесь затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на силикагеле методом колоночной хроматографии, используя этилацетат в качестве элюента, чтобы получить целевое соединение (40 мг, выход 23,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 298,1$.

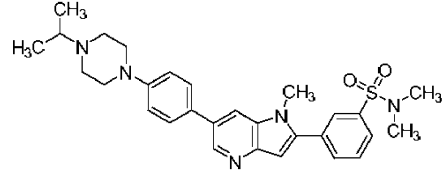
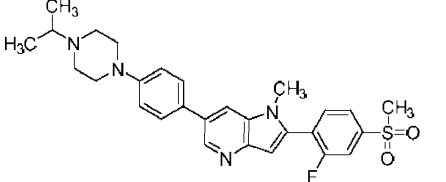
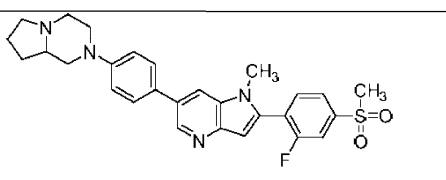
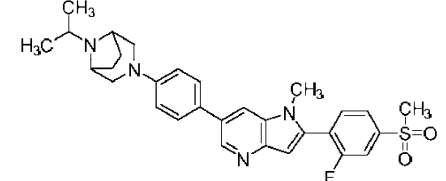
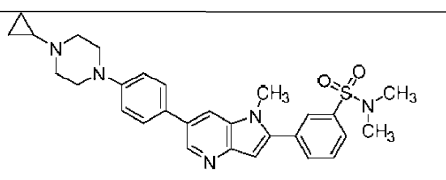
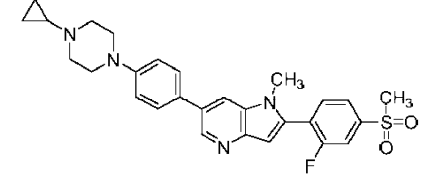
Стадия 5:

В раствор, содержащий 4-(6-хлор-1-метилпирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-2-метоксибензонитрил (30 мг, 0,1 ммоль) и 1-изопропил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин (66,6 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) и воду (0,5 мл), добавляли K_3PO_4 (64,2 мг, 0,3 ммоль) и XPhos-Pd-G3 (8,5 мг, 0,01 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали три раза, используя азот, и перемешивали при температуре 90°C в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали, используя насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на силикагеле методом колоночной хроматографии, используя смесь дихлорметана и метанола в соотношении 10:1 в качестве элюента, чтобы получить целевое соединение (25,1 мг, выход 53,2%) в виде желтого твердого вещества. ЯМР ^1H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,76 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,07 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,38-3,25 (m, 4H), 2,83-2,66 (m, 5H), 1,13 (d, J=6,5 Гц, 6H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 466,2$.

Примеры 39–45 были осуществлены в соответствии с общими способами, описанными в настоящем документе, с применением соответствующих исходных материалов, реагентов и условий.

Таблица 3

Номер примера	Структура
39	

40	
41	
42	
43	
44	
45	
Номер примера	Аналитические данные
39	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 466,2. ЯМР ¹ H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,72 (s, 1H), 7,78-7,68

	(m, 3H), 7,59 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,17 -7,00 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,38-3,30 (m, 4H), 2,90-2,71 (m, 5H), 1,16 (d, J = 5,7 Гц, 6H)
40	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 518,2. ЯМР ¹ H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,76 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90-7,75 (m, 3H), 7,75-7,66 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,07 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,85 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 4H), 2,85-2,68 (m, 11H), 1,14 (d, J = 6,5 Гц, 6H)
41	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 507,2. ЯМР ¹ H (300 МГц, хлороформ-d): δ 8,77 (s, 1H), 7,93-7,70 (m, 4H), 7,60 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,07 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,37-3,25 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,84-2,65 (m, 5H), 1,14 (d, J = 6,6 Гц, 6H)
42	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 505,2. ЯМР ¹ H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,76 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 7,79 (dd, J = 2,0, 0,9 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 6,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,07 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,87 (s, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 4H), 3,23-3,12 (m, 5H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,63 (t, J = 10,4, 11,2 Гц, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,58-1,50 (m, 1H)
43	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 533,2. ЯМР ¹ H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,76 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 2,0, 0,9 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 8,0, 6,7 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,87 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,68 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 3,38 (dd, J = 11,2, 2,4 Гц, 2H), 3,21-3,12 (m, 5H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,80-1,78 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,4 Гц, 6H)
44	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 516,2. ЯМР ¹ H (300 МГц, DMSO-d ₆): δ 8,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05-7,97 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 7,68 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,06 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,86 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,17-3,10 (m, 4H), 2,80-2,60 (m, 10H), 1,75-1,65 (m, 1H), 0,60-0,18 (m, 4H)
45	ЖХ-МС (M+H) ⁺ = 505,2. ЯМР ¹ H (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,78 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 7,79 (dd, J = 2,0, 0,9 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 6,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,32-3,20 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,95-2,83 (m, 4H), 1,72-1,68 (m, 1H), 0,60-0,45 (m, 4H)

Биологические исследования

Фармакологические свойства соединений согласно настоящему изобретению могут быть подтверждены рядом биологических исследований. Примерные биологические исследования, которые представлены ниже, были выполнены с применением соединений согласно настоящему изобретению.

Исследования репортеров ингибирования TLR7/8/9

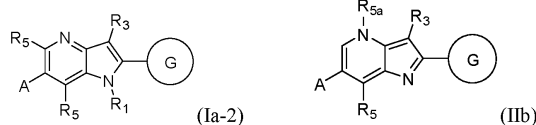
Клетки HEK-Blue™ (Invivogen), сверхэкспрессирующие человеческие рецепторы TLR7, TLR8 или TLR9, были использованы для скрининга ингибиторов этих рецепторов с применением индуцируемого репортерного гена SEAP (секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы) под контролем минимального промотора IFN-β, слитого с пятью сайтами связывания NF-κB и AP-1. Вкратце, клетки высевали в 384-луночные планшеты Greiner (15000 клеток на лунку для TLR7, 20000 клеток на лунку для TLR8 и 25000 клеток на лунку для TLR9) и обрабатывали исследуемыми соединениями в диметилсульфоксиде до достижения конечной дозозависимой ответной реакции в диапазоне концентраций от 0,05 нМ до 50 мкМ. Через 30 мин после предварительной обработки данными соединениями при комнатной температуре клетки стимулировали лигандом TLR7 (гардихимод в конечной концентрации 7,5 мкМ), лигандом TLR8 (R848 в конечной концентрации 15,9 мкМ) или лигандом TLR9 (ODN2006 в конечной концентрации 5 нМ) для активации NF-κB и AP-1, которые индуцируют продукцию SEAP. После 22-часовой инкубации при температуре 37°C в атмосфере 5% CO₂ определяли уровни SEAP с добавлением реагента HEK-Blue™ Detection (Invivogen), среды для культивирования клеток, позволяющей обнаруживать SEAP, в соответствии с техническими условиями производителя. Процентное ингибирование определяли как процентное уменьшение сигнала HEK-Blue, присутствующего в лунках, обработанных агонистом с добавлением только диметилсульфоксида, по сравнению с лунками, обработанными с применением известного ингибитора.

Номер примера	TLR9 IC ₅₀ (мкМ)	TLR7 IC ₅₀ (мкМ)	TLR8 IC ₅₀ (мкМ)
1	0,094	7,0	7,2
2	0,139	2,7	7,6
3	0,018	9,7	11,1
4	0,256	-	-
5	н. о.	7,2	10,2
6	0,139	-	-
7	4,576	50	50
8	н. о.	14,4	5,6
9	н. о.	4,7	8,7
10	н. о.	15,5	41,7
11	н. о.	1,9	> 50
12	н. о.	4,8	1,3
13	н. о.	3,0	3,6
14	н. о.	29,6	> 50
15	н. о.	50	11,2
16	н. о.	8,7	4,7
17	н. о.	-	-
18	н. о.	-	-
19	0,663	7,9	4,3
20	0,171	2,0	2,4
21	0,206	9,6	8,1
22	0,339	7,9	14,6
23	0,069	> 50	23,2
24	0,014	4,9	> 50
25	0,212	> 50	43,8
26	0,094	-	-
27	0,275	-	-
28	0,236	3,2	5,0
29	0,722	3,3	2,3
30	0,576	4,8	5,3
31	0,480	2,5	4,5
32	0,243	11,4	15,1
33	0,383	3,8	4,2
34	0,244	> 50	> 50
35	0,091	-	-
36	0,022	10,5	> 50
37	0,41	1,1	> 50
38	0,505	> 25	> 25
39	0,101	> 25	> 25
40	0,076	8,1	2,1
41	0,157	10,0	1,6
42	0,436	> 50	2,8
43	0,292	> 50	7,8
44	0,700	-	-
45	> 50	-	-

н. о.: не определено

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ia-2) или формулы (IIb)



или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем

R₁ представляет собой водород или -CH₃;

G представляет собой фенил, замещенный от 1 до 2 заместителями, независимо выбранными из F, -CN, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂(циклопропил) или -S(O)₂N(CH₃)₂;

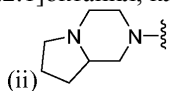
A представляет собой пиперидинил, фенил или пиридинил, каждый из которых замещен -L-R₄;

L представляет собой связь, -CH₂- или -C(O)-;

R₃ представляет собой водород;

R₄ представляет собой:

(i) пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, азабицикло[3.2.1]октанил или диазабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых замещен от 0 до 1 R_{4a} и от 0 до 2 -CH₃; или

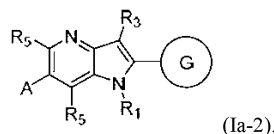


R_{4a} представляет собой -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂(циклопропил) или циклопропил;

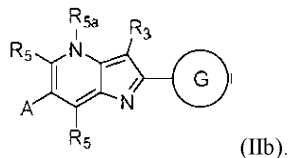
каждый R₅ представляет собой водород и

R_{5a} представляет собой -CH₃.

2. Соединение по п.1 или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, имеющее структуру формулы (Ia-2)



3. Соединение по п.1 или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, имеющее структуру формулы (IIb)



4. Соединение по п.1 или его стереоизомеры, таутомеры, сольваты или соли, причем указанное соединение представляет собой

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (1);

6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (2);

1-(4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (4);

(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)фенил)(4-изопропилпиперазин-1-ил)метанол (5);

6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (6);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (7);

6-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (8);

2-(3,4-диметоксифенил)-6-(6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (9);

2-(3-фтор-4-метоксифенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (10);

6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (11);

4-(4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-метилбутан-2-ол (12);

- 2-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (13);
 6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (14);
 2-метил-1-(4-(4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ол (15);
 2-метил-4-(4-(4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бутан-2-ол (16) или
 6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4H-пирроло[3,2-b]пиридин (18);
 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(3-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (19);
 1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (20);
 2-метил-1-(4-(4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)бензил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ол (21);
 4-метил-1-(4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)бензил)пиридин-4-ол (22);
 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (23);
 N,N-диметил-1-(4-(1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)бензил)пиперидин-4-амин (24);
 6-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (25);
 6-(4-(8-изопропил-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (26);
 6-(4-(гексагидропирроло[1,2-a]пиперазин-2(1H)-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (27);
 (R)-6-(4-(4-изопропил-2-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (28);
 (S)-6-(4-(4-изопропил-3-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (29);
 (S)-6-(4-(4-изопропил-2-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (30);
 6-(4-(2S,6S)-4-изопропил-2,6-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (31);
 (R)-6-(4-(4-изопропил-3-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (32);
 6-(4-(2R,6S)-4-изопропил-2,6-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (33);
 6-(4-(3S,5R)-4-изопропил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (34);
 6-(4-(3R,5R)-4-изопропил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (35);
 6-(1-(1R,5S)-8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (36);
 2-(4-циклопропилсульфонил)фенил)-1-метил-6-[1-[рац-(1S,5R)-8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-4-пиперидил]пирроло[3,2-b]пиридин (37);
 4-[6-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил]-1-метилпирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]-2-метоксибензонитрил (38);
 5-(6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-2-метоксибензонитрил (39);
 3-(6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамид (40);
 2-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (41);
 2-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(гексагидропирроло[1,2-a]пиперазин-2(1H)-ил)фенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (42);
 2-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(8-изопропил-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (43);
 3-(6-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамид (44); или
 6-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (45).

5. Соединение по п.1 или его соль, причем указанное соединение представляет собой 6-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4H-пирроло[3,2-b]пиридин (3) или 6-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-4-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4H-пирроло[3,2-b]пиридин (17).
6. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по любому из пп.1-5 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.
7. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по любому из пп.1-5 или их стереоизомеры, таутомер, сольваты или фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемый носитель.
8. Применение соединения по любому из пп.1-5 или его стереоизомеров, таутомеров, сольватов или фармацевтически приемлемых солей для лечения патологического фиброза.
9. Применение по п.8, причем указанный патологический фиброз представляет собой фиброз печени, фиброз почек, билиарный фиброз или фиброз поджелудочной железы.
10. Применение соединения по любому из пп.1-5 или его стереоизомеров, таутомеров, сольватов или фармацевтически приемлемых солей для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), хронической болезни почек, диабетической болезни почек, первичного склерозирующего холангита (PSC) или первичного билиарного цирроза (PBC).
11. Применение соединения по любому из пп.1-5 или его стереоизомеров, таутомеров, сольватов или фармацевтически приемлемых солей для лечения идиопатического легочного фиброза (IPF).

