

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490653 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.05.16(51) Int. Cl. C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.09.12

(54) СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 63/243,267

(32) 2021.09.13

(33) US

(86) PCT/EP2022/075248

(87) WO 2023/036974 2023.03.16

(71) Заявитель:
АстраЗенека АБ (SE)

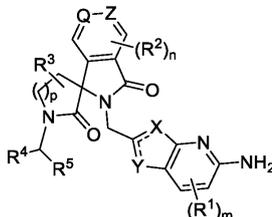
(72) Изобретатель:

Смит Джеймс Майкл, Робб Грэм
Ричард, Раубо Петр Энтони, Барлаам
Бернар Кристоф, Камминг Иэн
Александр (GB)

(74) Представитель:

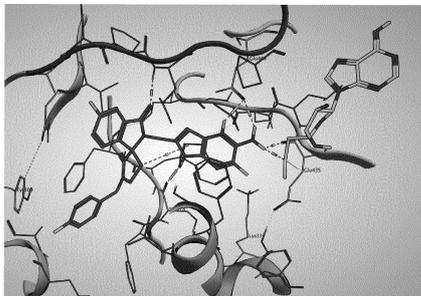
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

и его фармацевтически приемлемым солям. Изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям, применяемым для их получения, фармацевтическим составам, содержащим их, и к их применению в лечении нарушений, связанных с клеточной пролиферацией.



A1

202490653

202490653

A1

СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Данное описание относится к определенным спироциклическим соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые подавляют фермент - белок аргинин-метилтрансферазу 5 (PRMT5) и, следовательно, проявляют противораковую активность. Данное описание также относится к применению указанных спироциклических соединений и их фармацевтически приемлемых солей в способах лечения организма человека или животного, например для предотвращения развития или лечения рака. Настоящее описание также относится к способам и промежуточным соединениям, полезным для получения указанных спироциклических соединений, и к фармацевтическим составам, содержащим их.

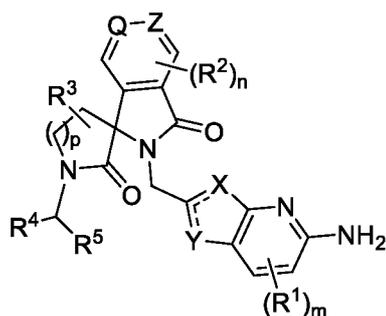
Белок аргинин-метилтрансфераза 5 (PRMT5) является членом семейства PRMT ферментов аргининметилтрансферазы, которые катализируют добавление метильных групп к гуанидиновому фрагменту в остатках аргинина, используя S-аденозил-L-метионин (SAM) в качестве донора метила. PRMT5 — это аргинин-метилтрансфераза II типа, которая симметрично диметилирует гуанидиновую группу в остатках аргинина, превращая таким образом гуанидиновую группу NH_2 аргинина в группу NMe_2 . PRMT5 метилирует ряд разнообразных субстратов, включая гистоновые и негистоновые белки, и тем самым регулирует такие процессы, как сплайсинг РНК, клеточную пролиферацию и репарация ДНК. Следует отметить, что PRMT5 сверхэкспрессируется в ряде типов рака, и его рассматривают в качестве кандидата для терапевтического вмешательства с использованием разработанных малых молекул, которые ингибируют активность метилтрансферазы PRMT5 (см., например, Kim и др., (2020) Cell Stress 4(8) 199-2151).

Циклинозависимый ингибитор киназы 2A (CDKN2A) — это ген супрессора опухоли, который подвергается гомозиготной делеции примерно в 15% типов рака. Потеря локуса хромосомы 9p21 приводит к сопутствующей делеции ряда дополнительных генов, включая ген, кодирующий метилтиоаденозинфосфорилазу (MTAP). MTAP - это метаболический фермент, участвующий в «пути спасения» метионина, и потеря MTAP приводит к повышению концентрации субстрата MTAP - метилтиоаденозина (MTA) - в раковых клетках с делецией CDKN2A/MTAP. Сам MTA действует как слабый ингибитор PRMT5, и накопление MTA в клеточных линиях рака с делецией CDKN2A/MTAP, соответственно, приводит к частичному подавлению активности PRMT5. Аномальная активность PRMT5 делает раковые клетки с делецией CDKN2A/MTAP восприимчивыми к дальнейшим направленным действиям PRMT5, например с использованием короткой шпилечной РНК (кшРНК). Была выявлена «сопутствующая уязвимость» при раке, в которой опухоли с делецией CDKN2A/MTAP могут избирательно стать мишенями путем ингибирования

PRMT5 (см. Marjon и др., (2016) Cell Reports 15, 574-587; Mavrakis и др., (2016) Science 11;351(6278):1208-13; Kryukov и др., (2016) Science 11;351(6278):1214-8).

Для лечения рака необходимо разработать «МТА-синергические» ингибиторы PRMT5 (т.е. ингибиторы, которые предпочтительно связываются с PRMT5 в присутствии МТА). Это связано с тем, что «МТА-синергические» ингибиторы PRMT5 оказывают более сильное ингибирующее действие на PRMT5 в средах, где присутствуют относительно высокие концентрации МТА, такие как клетки опухоли с делецией CDKN2A/MTAP, а не в здоровых тканях. Следовательно, «МТА-синергические» ингибиторы PRMT5 должны обладать высоким терапевтическим индексом (и низкой токсичностью для нецелевых клеток), поскольку их антипролиферативная активность будет избирательно проявляться в целевых опухолевых клетках с делецией CDKN2A/MTAP. На сегодняшний день ни один ингибитор PRMT5, не говоря уже о «МТА-синергических» ингибиторах PRMT5, не одобрен для терапевтического применения. Следовательно, существует потребность в новых ингибиторах PRMT5, в идеале — ингибиторах PRMT5, которые являются «МТА-синергическими» и обладают требуемыми фармацевтическими свойствами, чтобы быть пригодными для клинического применения, поскольку они обеспечат новые возможности для лечения рака. Было обнаружено, что соединения в соответствии с настоящим описанием обладают противоопухолевой активностью, поскольку они полезны для подавления неконтролируемой клеточной пролиферации, которая возникает в результате злокачественного заболевания. Соединения в данном описании обеспечивают противоопухолевое действие, как минимум, действуя в качестве ингибиторов PRMT5. Примечательно, что ингибиторы PRMT5 в соответствии с описанием являются «МТА-синергическими» ингибиторами PRMT5 и, как ожидается, будут демонстрировать повышенную клиническую ценность благодаря уникальному профилю активности, который должен обеспечивать высокий терапевтический индекс и низкий уровень нецелевой токсичности.

В соответствии с первым аспектом настоящего описания представлено соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль,:



(I)

где:

Кольцо, содержащее X и Y, является пирролом, а X представляет собой NH, и Y представляет собой CH, или X — это CH, и Y — это NH;

Z выбран из CH, CF, CCl или, если Q не является N, то N;

Q выбран из CH, CF, CCl или, если Z не является N, то N;

m принимает значения 0, 1 или 2;

n принимает значения 0, 1 или 2;

r принимает значения 1 или 2;

R¹ в каждом случае независимо выбран из F, Cl, CN, Me, CF₃, C₁-C₃ алкила, циклопропила, C₁-C₃ фторалкила, OMe или C₁-C₃ алкоксигруппы;

R² в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Me, MeO и CF₃;

R³ представляет собой H, Me, C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ фторалкил;

R⁴ представляет собой H, Me или C₁-C₃ алкил;

R⁵ представляет собой H, Me, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ фторалкил, CH₂OMe, CH₂OCHF₂, CH₂OCF₃, CH₂O(C₁-C₃ алкил), CH₂O(C₁-C₃ фторалкил), C(CH₂CH₂)R⁶, CCR⁷, CH₂R⁸, R⁹ или CH₂R¹⁰;

R⁶ представляет собой H, Me, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH или CH₂OMe;

R⁷ представляет собой H, Me, циклопропил, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил или 5-членную гетероарильную группу, необязательно содержащую заместители Me, C₁-C₃ алкил, F или Cl;

R⁸ представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно содержащий заместители Me, C₁-C₃ алкил, F или Cl;

R⁹ представляет собой необязательно содержащую заместители фенильную, 5- или 6-членную гетероарильную группу или бициклическую гетероарильную группу; и

R¹⁰ представляет собой необязательно содержащую заместители фенильную, 5- или 6-членную гетероарильную группу или бициклическую гетероарильную группу.

В другом аспекте представлено соединение формулы (I) или его фармацевтическая приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

В другом аспекте представлен фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте представлен способ лечения рака путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

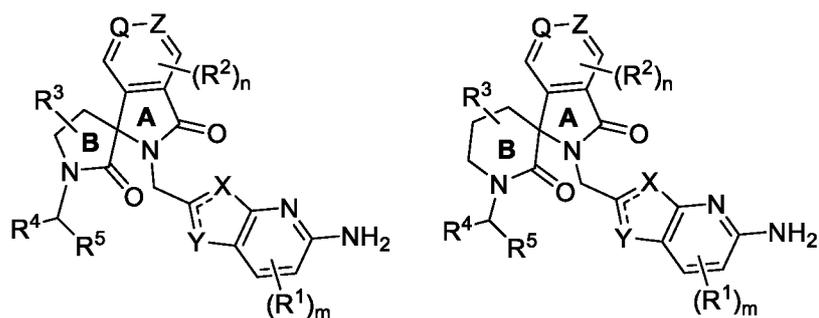
В другом аспекте представлено соединение формулы (I) его или фармацевтическая приемлемая соль, для применения в лечении рака.

В другом аспекте представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в изготовлении лекарственного препарата, например лекарственного препарата для применения в лечении рака.

В дополнительном аспекте предложен набор, включающий фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I) или ее фармацевтическую приемлемую соль, и инструкции по ее применению в лечении рака.

В дополнительном аспекте предложен способ получения соединения формулы (I).

Соединения формулы (I) имеют спироциклическое ядро, в котором 2-пирролидиноновое кольцо (приведенное в этом параграфе и проиллюстрированное ниже как кольцо А) и второе кольцо (приведенное в этом параграфе и проиллюстрированное ниже как кольцо В), выбранное из 2-пирролидинона и 2-пиперидинона, имеют общий атом углерода, через который они соединены, и который является хиральным центром. Кроме того, атом азота в кольце А соединен с 4- или -7-азаиндольным фрагментом через метиленовый (т.е. CH₂) мостик. Кольцо А также сконденсировано с фенильным или пиридиновым кольцом. Атом азота в кольце В содержит заместитель - группу CHR⁴R⁵.



Установлено, что соединения формулы (I) обладают сильнодействующей противоопухолевой активностью, которая обусловлена их способностью ингибировать PRMT5. Как уже отмечалось выше, PRMT5 является ферментом, использующим SAM в качестве донора метила для симметричного деметилирования гуанидиновой группы аргинина, тем самым играя важную роль в эпигенетической модификации гистоновых и негистоновых субстратов в клетках. PRMT5 участвует в росте опухоли, помогая развитию модификаций хвоста гистона, которые подавляют микроРНК, нацеленные на гены, способствующие развитию опухоли. Исследования показывают, что ген MTAР подвергается делеции примерно в 15% раковых заболеваний, и что такие раковые заболевания в большей степени зависят от активности фермента PRMT5, чем клетки дикого типа без делеции гена MTAР. Такая делеция MTAР обнаружена в значительной части раковых заболеваний и создает генетическую уязвимость, которую можно использовать для их лечения. Кроме того, делеция MTAР приводит к накоплению MTA в раковых клетках, так как его фосфорилирование блокируется, при этом клетки с делецией MTAР,

следовательно, демонстрируют высокие концентрации МТА по сравнению к клеткам дикого типа, экспрессирующими МТАР.

В отличие от известных ингибиторов PRMT5, соединений согласно данному описанию предпочтительно связываются с - и подавляют - PRMT5 более эффективно в присутствии МТА, т.е. они «МТА-синергичны». Эта синергическая связь с МТА особенно полезна, поскольку подавление PRMT5, наблюдаемое с соединениями согласно данному описанию, повышается в раковых клетках с дефицитом МТАР, где уровни МТА характерно высоки по сравнению с нормальными клетками дикого типа, по отношению к нормальным клеткам и, таким образом, снижается нежелательная нецелевая токсичность. Этот профиль должен позволить достичь высоких уровней подавления PRMT5 в клетках-мишенях без неприемлемой нецелевой токсичности. Нецелевая токсичность представляет особую проблему для ингибиторов PRMT5 и ограничивает дозу при терапии с неселективными по МТА ингибиторами PRMT5, такими как GSK3326595. Ингибиторы PRMT5 в соответствии с данным описанием обладают более широким терапевтическим окном, чем более ранние неселективные по МТА ингибиторы PRMT5, что вполне может позволить достичь оптимальных уровней подавления PRMT5 и обеспечить повышенную терапевтическую выгоду.

Соединения в соответствии с настоящим описанием обладают хорошими физико-химическими свойствами, которые указывают на то, что они будут пригодными для перорального введения людям для достижения терапевтического эффекта. Например, в дополнение к своей способности подавлять PRMT5, соединения согласно данному описанию обладают хорошими профилями растворимости и относительно низкой молекулярной массой, что свидетельствует о их пригодности для перорального введения. Как описано далее в настоящем документе, стереохимические конфигурации соединений согласно описанию и, в частности, их хиральность в спироциклическом центре являются ключевыми определяющими факторами их ингибирующей PRMT5 активности.

Соответственно, соединения в соответствии с настоящим описанием могут быть ценными в качестве противоопухолевых средств. В частности, соединения согласно настоящему описанию могут найти применение в качестве селективных ингибиторов пролиферации, выживания, подвижности, распространения и инвазивности раковых клеток млекопитающих с дефицитом МТАР. Из-за их способности ингибировать PRMT5, лечение субъекта соединением в соответствии с настоящим описанием может привести к подавлению роста опухоли, вызвать регрессию опухоли и/или ингибировать образование метастазов и/или рост метастатической опухоли. В частности, соединения согласно настоящему описанию могут быть полезны в качестве антипролиферативных и

антиинвазивных средств при сдерживании распространения и/или лечении заболевания, связанного с наличием солидной опухоли. В частности, соединения согласно настоящему описанию могут быть полезны для предупреждения или лечения тех опухолей, которые чувствительны к ингибированию PRMT5, и в которых активность PRMT5 вовлечена в клеточную передачу сигнализации, приводя к пролиферации и выживанию опухолевых клеток.

Соответственно, существует также способ обеспечения селективного ингибирующего воздействия на PRMT5 в клетках с делецией MTAР, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

В данном документе описаны соединения, которые могут связываться с PRMT5 в присутствии MTA. В биохимических и клеточных анализах соединения настоящего описания показали себя как сильно связывающие PRMT5 в присутствии MTA и поэтому могут быть полезны при лечении расстройств, опосредованных PRMT5, в частности при лечении таких раковых заболеваний, как рак легких (например, НМРЛ), лимфома (например, ДВККЛ) и рак желудка. В частности, соединения согласно данному описанию можно применять при лечении рака с делецией CDKN2A/MTAР, т.е. тех раков, при которых гомозиготно удален ген-супрессор опухолей - ингибитор 2A циклинозависимой киназы (CDKN2A). Соединения согласно данному описанию также можно применять в способах лечения пациентов с раком, характеризующимся делецией CDKN2A/MTAР.

Настоящее описание также относится к способам изготовления указанных соединений, к фармацевтическим составам, содержащим их, к способам лечения, включающим введение указанных соединений пациентам, например людям, нуждающимся в этом, к применению соединений формулы (I) для изготовления лекарственных препаратов, например для применения в лечении пациента, страдающего гиперпролиферативным заболеванием, таким как рак.

Краткое описание графических материалов

Для лучшего понимания изобретения в данном документе приведены следующая фигура:

Фигура 1: Кристаллическая структура белка примера 1 и MTA, связанной с PRMT5. Эта структура кристалла белка иллюстрирует, что соединения согласно настоящему описанию связываются с PRMT5 вместе с MTA. Также видны стереохимия спироциклической кольцевой системы и ключевые взаимодействия ингибитора с аминокислотными остатками, такими как Leu312, Glu435, Glu444, Ser578 и Phe580 в PRMT5.

Если не определено иное, то все используемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понимает специалист обычной квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Например, в the *Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology*, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; *The Dictionary of Cell and Molecular Biology*, 3rd ed., 1999, Academic Press; и the *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology*, Revised, 2000, Oxford University Press, специалист в данной области сможет найти толкование терминов, используемых в данном раскрытии.

Для более легкого понимания настоящего описания некоторые термины конкретно определены ниже. Кроме того, в соответствующих случаях определения приведены во всем тексте описания.

Единицы измерения, префиксы и символы обозначены в той форме, которая принята в Международной системе единиц (СИ). Числовые диапазоны включают предельные значения в диапазоне.

Термин «фармацевтический состав» относится к препарату, который имеет такую форму, которая позволяет активному ингредиенту проявлять биологическую активность, и который не содержит дополнительных компонентов, которые неприемлемо токсичны для субъекта, которому будут вводить данный состав. Такие составы могут быть стерильными. Фармацевтический состав согласно настоящему описанию будет содержать соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое формообразующее.

Такие термины, как «осуществление лечения», или «лечение», или «лечить», или «облегчение», или «облегчать», относятся как к (1) терапевтическим мероприятиям, с помощью которых излечивают, замедляют, ослабляют симптомы диагностированного патологического состояния или нарушения и/или останавливают его прогрессирование, так и к (2) профилактическим или предупреждающим мероприятиям, с помощью которых предупреждают и/или замедляют развитие целевого патологического состояния или нарушения. Таким образом, к нуждающимся в лечении относят тех, у кого уже имеется нарушение; тех, кто предрасположен к развитию нарушения, и тех, у кого необходимо предупредить развитие нарушения. Согласно определенным аспектам рак у субъекта успешно поддается «лечению» согласно способам настоящего изобретения, если у пациента наблюдается, например, полная, частичная или временная ремиссия определенного типа рака.

Термин «субъект» относится к любому животному (например, млекопитающему), в том числе без ограничения, к людям, отличным от человека приматам, грызунам и т.п., которое

будет получать конкретное лечение. Как правило, термины «субъект» и «пациент» применительно к субъекту-человеку в данном документе используются взаимозаменяемо.

Используемый в данном документе термин «алкил» относится к насыщенным углеводородным радикалам как с линейной, так и с разветвленной цепью, содержащим определенное количество атомов углерода. Используемый в данном документе термин «дейтероалкил» относится к алкильным группам, в которых один или несколько атомов водорода, необязательно все они, замещены атомами дейтерия. Используемый в данном документе термин «галогеналкил» относится к алкильным группам, в которых один или несколько атомов водорода, необязательно все, заменены на атомы хлора или фтора. Используемый в данном документе термин «фторалкил» относится к алкильным группам, в которых один или несколько атомов водорода, необязательно все они, заменены на атомы фтора. Пример предпочтительных групп фторалкилов включают CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 и CF_2CF_3 . Термин циклоалкил относится к насыщенному карбоциклу, например к группе циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила.

Термин «ацетиленил» относится к этинильному радикалу, т.е. группе $-\text{C}\equiv\text{C}\text{H}$. Термин алкинил относится к группе, содержащей углерод-углеродную тройную связь.

В данном описании префикс $\text{C}_x\text{-C}_y$, используемый в таких терминах, как « $\text{C}_x\text{-C}_y$ алкил» и т.п., где x и y представляют собой целые числа, указывает на предельные количества атомов углерода, которые присутствуют в группе. Например, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил включает метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил и *трет*-бутил, при этом примеры $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкильных групп включают метил, этил, *n*-пропил и изопропил. $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксигруппы включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, *втор*-бутокси и *трет*-бутокси. Примеры $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкоксигрупп включают метокси, этокси, *n*-пропокси и изопропокси. Примеры $\text{C}_1\text{-C}_3$ фторалкильных групп включают фторметил, дифторметил, трифторметил, 1,1-дифторэтил и 2,2,2-трифторэтил. Примеры $\text{C}_1\text{-C}_3$ фторалкоксигрупп включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси и 2,2,2-трифторэтокси. Группа $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{дейтериоалкил})$ представляет собой частично или полностью дейтерированную *O*-метильную, *O*-этильную или *O-n*-пропильную или *O-изопропильную* группу. $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкильная группа относится к циклопропильной, циклобутильной, циклопентильной или циклогексильной группе.

Если не указано конкретно, связывающие атом или группа могут представлять собой любой подходящий атом этой группы, например, пропил включает проп-1-ил и проп-2-ил.

Гетероарил в данном контексте относится к ароматическому кольцу $[4n+2]$, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S. Примерами 5-членных гетероарильных групп являются пиррол, имидазол, пиразол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-

триазол, оксазол, изоксазол, оксадиазол, тиазол, изотиазол, фуран и тиазол. Примерами 6-членных гетероарильных групп являются пиридин, пиридазин, пиримидин и пиазин.

Бициклический гетероарил в данном контексте относится к [6,5] или [6,6] бициклической гетероарильной группе, состоящей из одного 6-членного кольца, соединенного с 5- или 6-членным кольцом, в котором по меньшей мере одно из двух составляющих колец содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S и, кроме того, где по меньшей мере одно из двух составляющих колец является ароматическим кольцом [4n+2]. Бициклическая гетероарильная группа в данном контексте представляет собой ароматическую группу, содержащую два конденсированных кольца и содержащую 1, 2, 3 или 4 атома N, или один атом O, или один атом S, или 1 атом N и один атом S, или 1 атом N и один атом O, или 2 атома N и один атом S, или 2 атома N и один атом O. Бициклические гетероарильные группы включают такие группы, в которых оба конденсированных кольца являются ароматическими, или в которых одно конденсированное кольцо является ароматическим, а другое конденсированное кольцо является частично или полностью насыщенным. Указанное частично или полностью насыщенное конденсированное кольцо также может содержать карбонильную группу. Бициклические гетероарильные группы могут быть [6,5]-системой, в которой фенильная группа или 6-членная гетероарильная группа соединены с пирролом, имидазолом, пиазолом, 1,2,3-триазолом, оксазолом, изоксазолом, оксадиазолом, тиазолом, изотиазолом, фураном и тиазолом. Примеры бициклических гетероарильных групп включают индолил, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотриазолил, индазолил, азаиндолил, азаиндазолил, пирроло[1,2-b]пиридазинил, пирроло[2,3-b]пиадинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил и нафтиридинил.

Как отмечалось выше, соединения формулы (I) могут содержать группу R⁷, которая является 5-членной гетероарильной группой, необязательно содержащей заместители Me, C₁-C₃ алкил, F или Cl. В таких случаях 5-членная гетероарильная группа предпочтительно выбрана из пиазола, пиррола, имидазола, оксазола или тиазола, необязательно содержащего заместители, например N-метилпиазола.

Как отмечалось выше, соединения формулы (I) могут содержать группу R⁸, которая является 5-членной гетероарильной группой, необязательно содержащей заместители Me, C₁-C₃ алкил, F или Cl. В таких случаях 5-членную гетероарильную группу предпочтительно выбирают из пиазола, пиррола, имидазола, оксазола или тиазола, необязательно содержащего заместители, например тиазола, содержащего метил в качестве заместителя.

Как отмечалось выше, соединения формулы (I) могут содержать группу R⁹ или R¹⁰, которая представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил или бициклический гетероарил, который необязательно содержит заместители. В таких случаях R⁹ или R¹⁰ могут содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из F, Cl, Me, CN, CF₃, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ фторалкила или 5-членной гетероарильной группы.

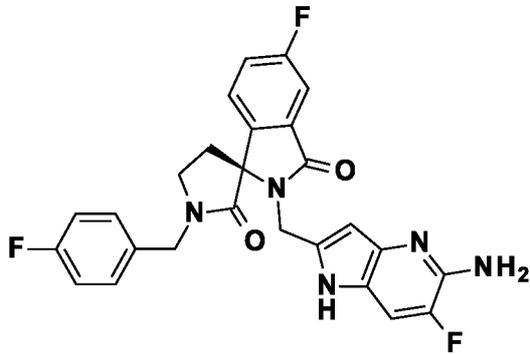
Во избежание неоднозначности, если несколько заместителей независимо выбраны из данной группы, то выбранные из данной группы заместители могут быть одинаковыми или разными. В качестве примера, где в случае (R¹)_m m равно 2, два заместителя R¹ могут быть одинаковыми, например, оба являются фтором, или могут быть разными, например, один фтор и один метил.

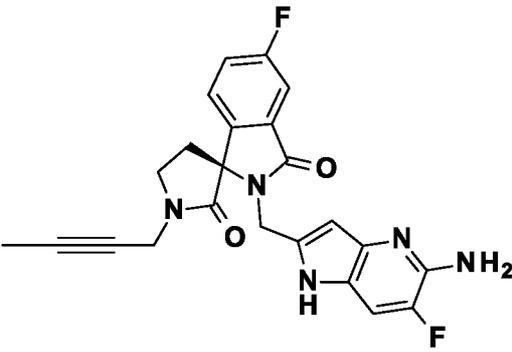
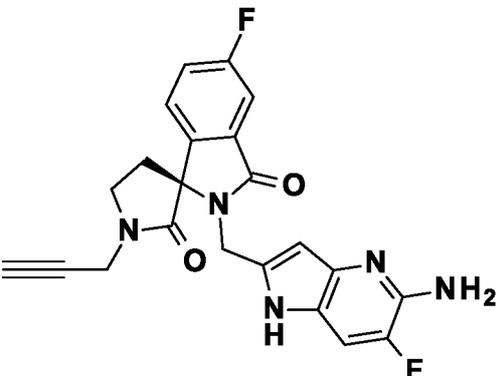
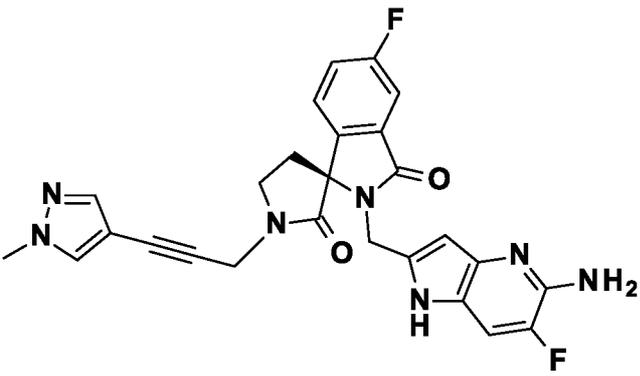
Дополнительно, во избежание неоднозначности толкования, использование «~» в формулах в настоящем описании обозначает точку присоединения между разными группами.

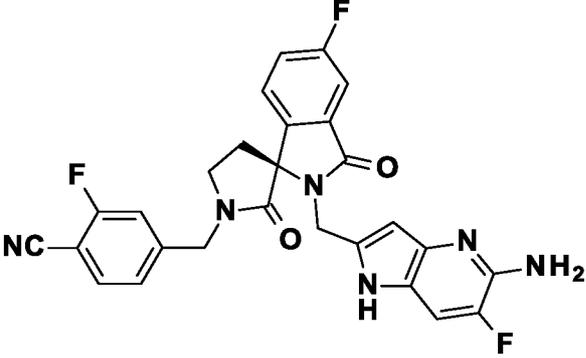
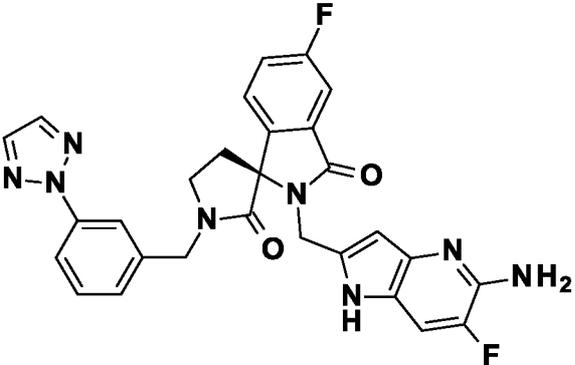
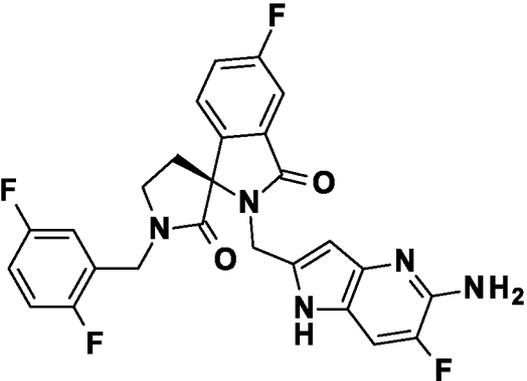
Если любой вариант осуществления в пределах настоящего описания включает группу, которая «необязательно содержит заместители», то дополнительный вариант осуществления будет включать тот вариант осуществления, где указанная группа не содержит заместители. В случае, когда группа, необязательно, содержит необязательные заместители, они могут быть выбраны из Me, C₁-C₃ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₃ фтороалкила, F или Cl, O, OC₁-C₃ алкоксигруппы, OH, NH₂ и N(C₁-C₃ алкил)₂.

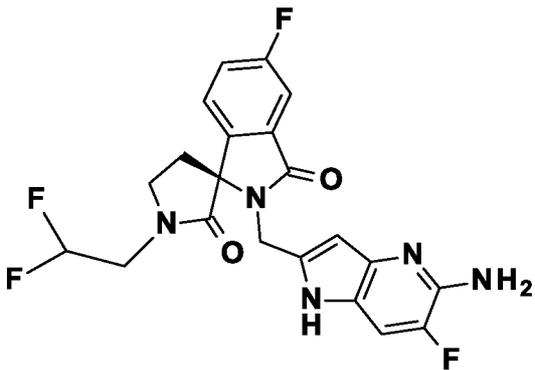
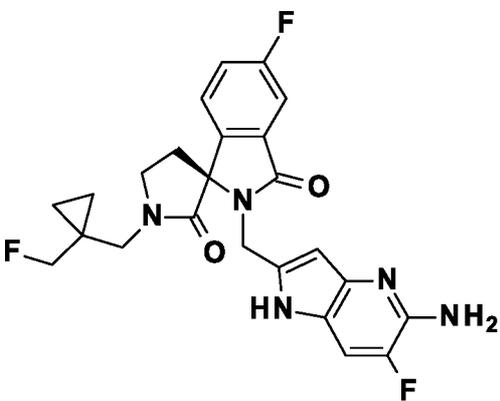
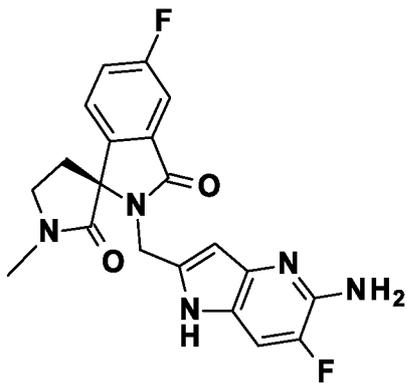
Иллюстративные соединения формулы I в соответствии с описанием приведены в **Таблице 1** ниже

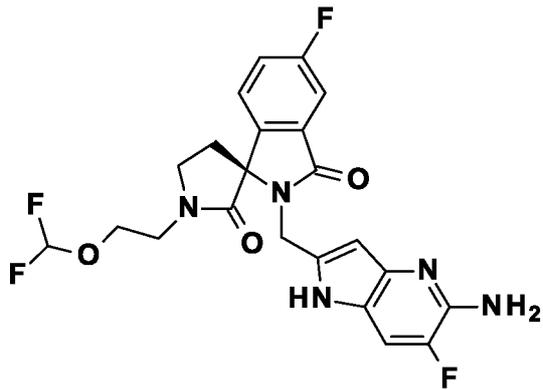
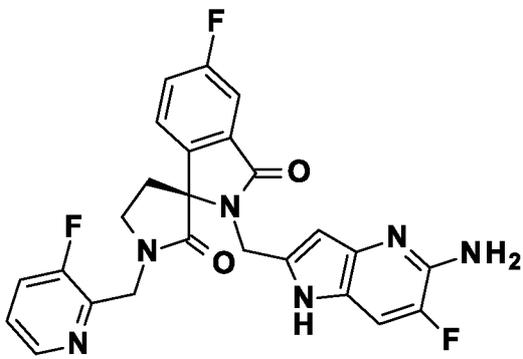
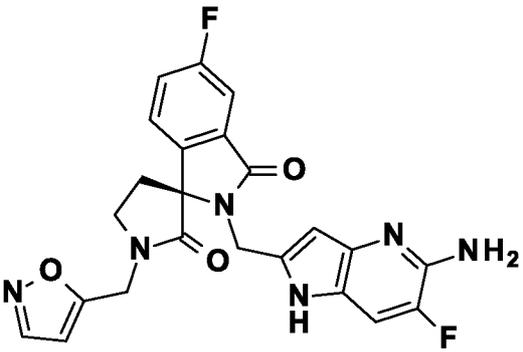
Таблица 1 Соединения формулы (I)

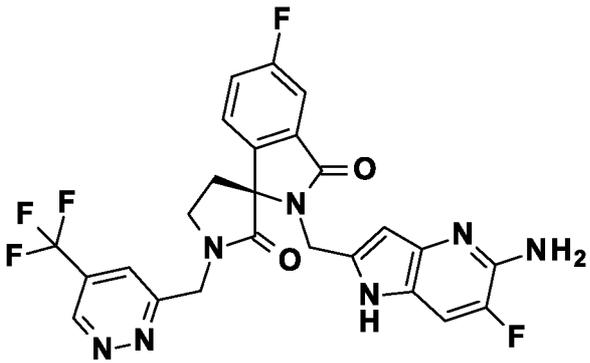
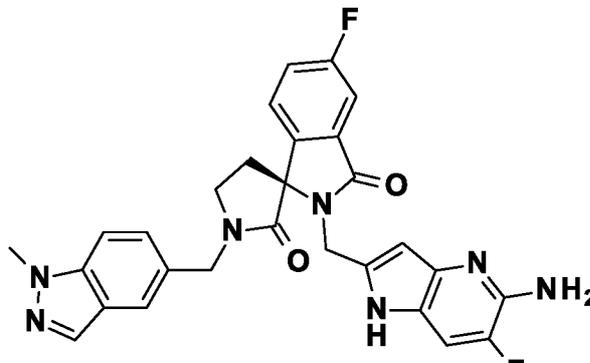
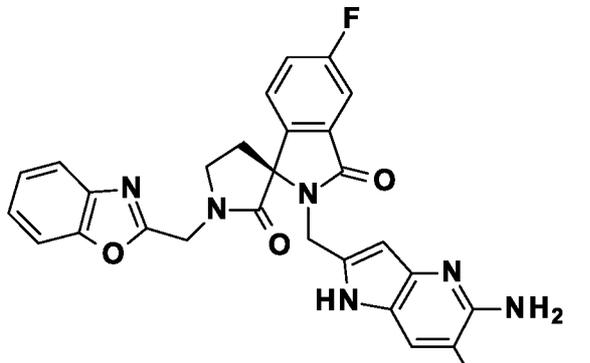
Пример	Структура
1	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1H-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>

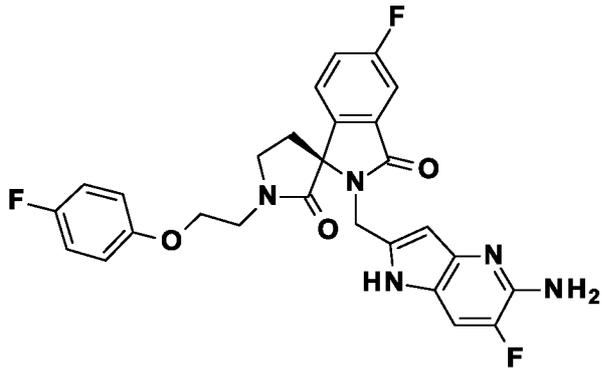
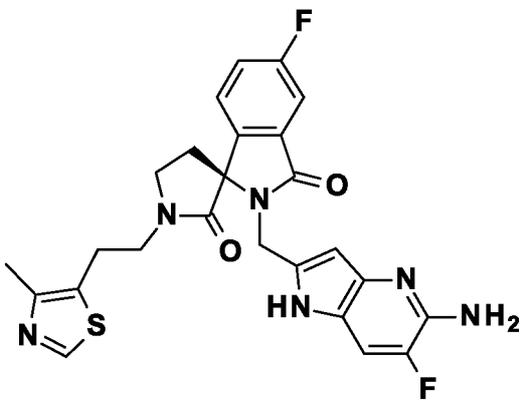
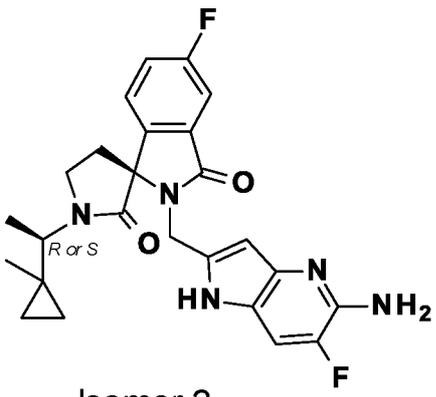
2	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-1'-(бут-2-ин-1-ил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>
3	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(проп-2-ин-1-ил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>
4	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(3-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)проп-2-ин-1-ил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>

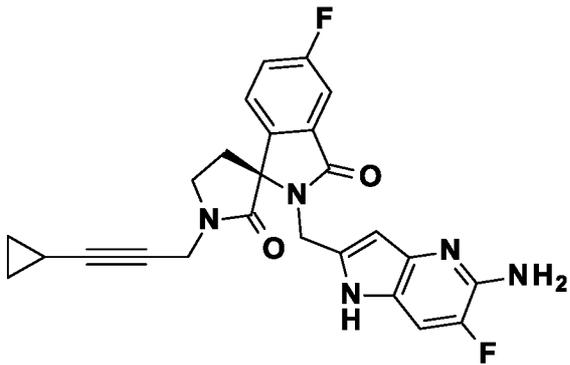
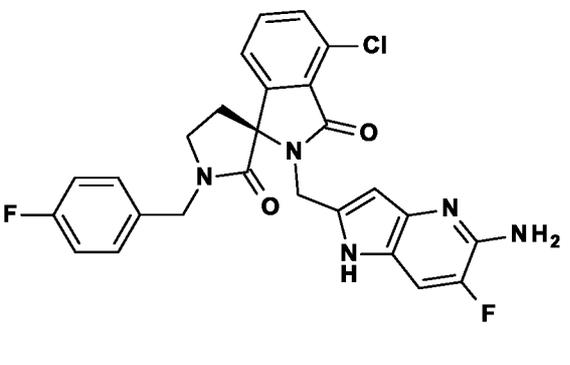
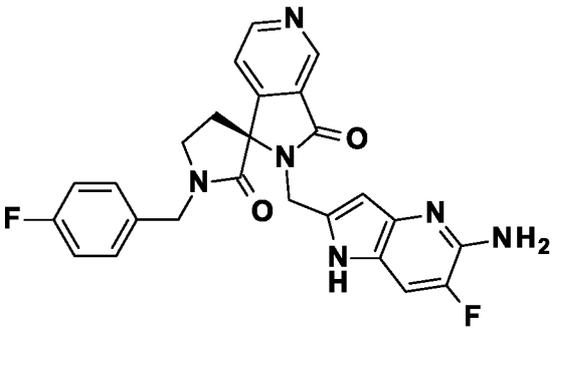
5	 <p>(S)-4-((2-((5-амино-6-фтор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-2',3-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-1'-ил)метил)-2-фторбензонитрил</p>
6	 <p>(S)-1'-(3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензил)-2-((5-амино-6-фтор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>
7	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-1'-(2,5-дифторбензил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>

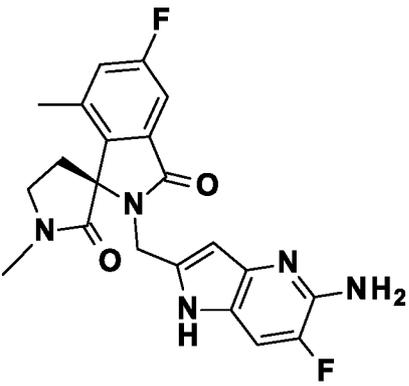
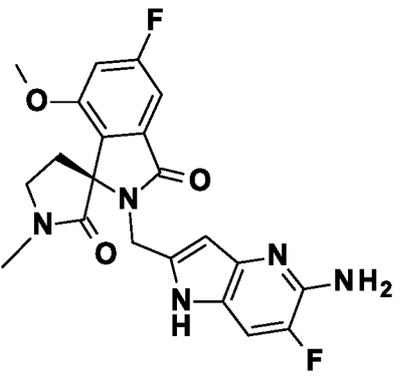
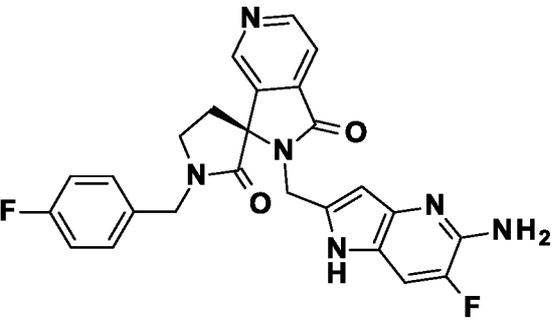
8	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-1'-(2,2-дифторэтил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>
9	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-((1-(фторметил)циклопропил)метил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>
10	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>

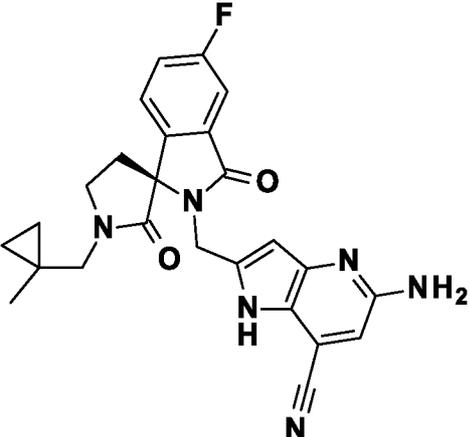
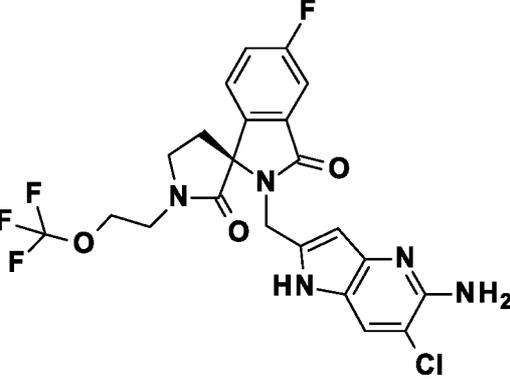
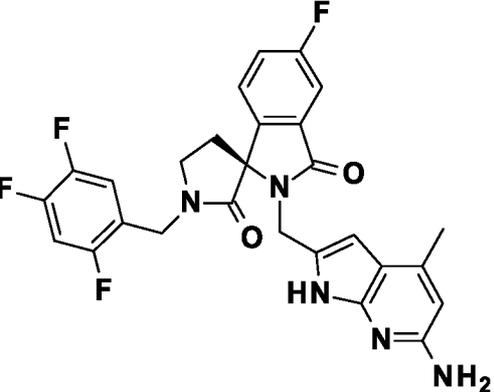
11	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1H-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-1'-(2-(дифторметокси)этил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>
12	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1H-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-((3-фторпиридин-2-ил)метил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>
13	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1H-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(изоксазол-5-илметил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>

14	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-((5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>
15	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-((1-метил-1<i>H</i>-индазол-5-ил)метил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>
16	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-1'-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-илметил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>

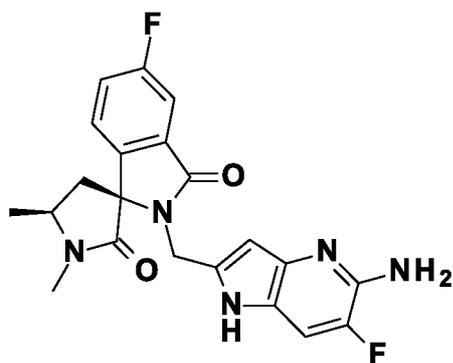
17	 <p>(<i>S</i>)-2-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2-(4-фторфенокси)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>
18	 <p>(<i>S</i>)-2-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2-(4-метилтиазол-5-ил)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>
19	 <p>Isomer 2</p> <p>(<i>S</i>)-2-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-((<i>R</i>[*])-1-(1-метилциклопропил)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>

20	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-1'-(3-циклопропилпроп-2-ин-1-ил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>
21	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-4-хлор-1'-(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>
22	 <p>(S)-2'-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,4-<i>c</i>]пиридин]-2,3'(2'<i>H</i>)-дион</p>

23	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1',7-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>
24	 <p>(S)-2-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-7-метокси-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>
25	 <p>(S)-2'-((5-амино-6-фтор-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,3'-пирроло[3,4-<i>c</i>]пиридин]-1',2(2'<i>H</i>)-дион</p>

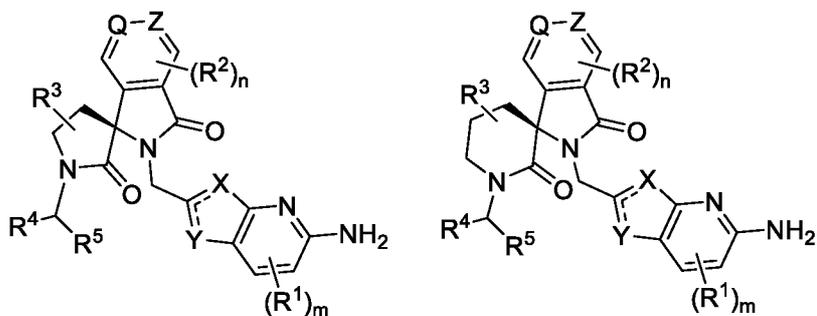
26	 <p>(S)-5-амино-2-((5-фтор-1'-((1-метилциклопропил)метил)-2',3-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-7-карбонитрил</p>
27	 <p>(S)-2-((5-амино-6-хлор-1H-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2-(трифторметокси)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>
28	 <p>(S)-2-((6-амино-4-метил-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2,4,5-трифторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион</p>

29



(1*S*,5'*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1',5'-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

Как видно из таблицы 1, стереохимия четвертичного углерода везде представлена в *S*-конфигурации. Хотя абсолютная стереохимия каждого примера не была однозначно установлена, во всех установленных случаях соединения с (*S*)-конфигурацией, оказалось более активными, чем соответствующие (*R*)-изомеры. Это подтверждает и структура кристаллов белка на фигуре 1, и поэтому во многих случаях для получения (*S*)-изомера были выполнены энантиомерные синтезы. Тем не менее, квалифицированный читатель поймет, что оба возможных изомера охвачены данным описанием и, кроме того, наиболее активные изомеры представляют собой предпочтительные варианты осуществления. Предпочтительные соединения данного описания имеют *S*-конфигурацию, как показано ниже.



Взаимодействие таких соединений с PRMT5 в сочетании с МТА показано на фигуре 1. Более подробно, проводили сокристаллизацию соединения примера 1 с МТА-связанной формой белка PRMT5 и структуру белка получали с помощью стандартных методик. Структура кристалла белка показывает, что головная группа азаиндола ингибитора связывается в активном сайте субстрата и совершает ключевые взаимодействия в «аргининовом кармане» (протонированные *N*-4 и 5-аминогруппы взаимодействуют по типу донорной водородной связи с Glu444, а 5-аминогруппа также взаимодействуют по типу донорной водородной связи карбонильной группой остова Glu437). По-видимому, существует также взаимодействие этой 5-аминогруппы с атомом серы молекулы МТА,

R^5 представляет собой H, Me, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 фторалкил, CH_2OMe , CH_2OCHF_2 , CH_2OCF_3 , $CH_2O(C_1-C_3$ алкил), $CH_2O(C_1-C_3$ фторалкил), $C(CH_2CH_2)R^6$, CCR^7 , CH_2R^8 , R^9 или CH_2R^{10} ;

R^6 представляет собой H, Me, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2OH или CH_2OMe ;

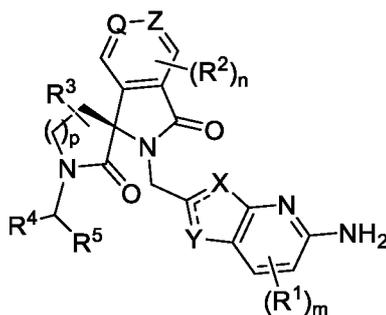
R^7 представляет собой H, Me, циклопропил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или 5-членную гетероарильную группу, необязательно содержащую заместители Me, C_1 - C_3 алкил, F или Cl;

R^8 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно содержащий заместители Me, C_1 - C_3 алкил, F или Cl;

R^9 представляет собой необязательно содержащую заместители фенильную, 5- или 6-членную гетероарильную группу или бициклическую гетероарильную группу; и

R^{10} представляет собой необязательно содержащую заместители фенильную, 5- или 6-членную гетероарильную группу или бициклическую гетероарильную группу.

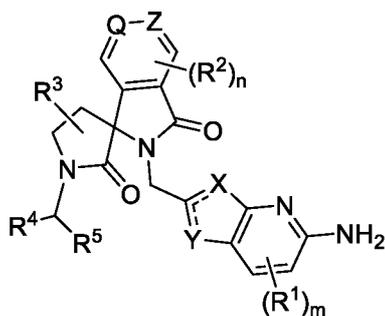
В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение с S-конфигурацией, представленное формулой (Ia) ниже.



(Ia).

Для удобства использования в контексте приведенные ниже утверждения, касающиеся соединения формулы (I) или (Ia), например соединения формулы (Ib), которое находится непосредственно ниже, следует толковать как относящиеся к соединению формулы (I), в котором не указана стереохимия (со ссылкой на соединение формулы (I)) или в котором стереохимия задана как S-конфигурация (со ссылкой на соединение формулы (Ia)).

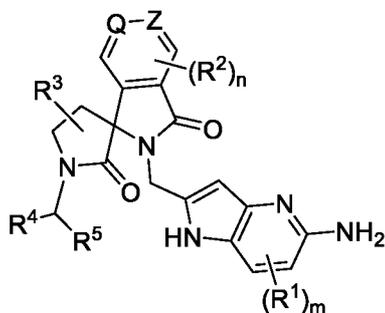
В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (Ia) представляет собой соединение формулы (Ib), в котором p равно 1



(Ib).

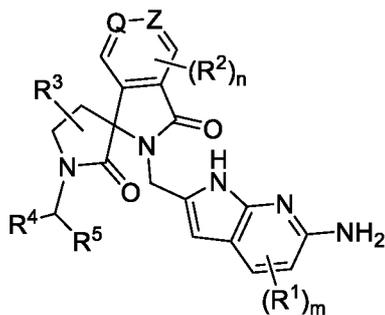
В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (Ia) представляет собой соединение формулы (Ic), в котором r равно 2.

В вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib) или (Ic) представляет собой соединение формулы (Id), в котором Y представляет собой N, и r равно 1



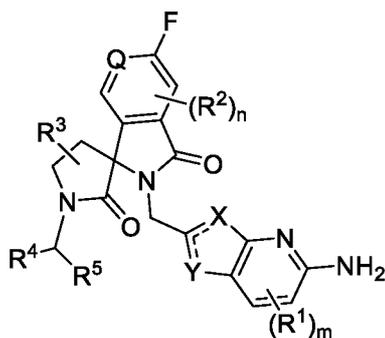
(Id).

В вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) представляет собой соединение формулы (Ie), в котором X представляет собой N, и r равно 1



(Ie).

В вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) представляет собой соединение формулы (If), в котором Z представляет собой CF, и Q представляет собой CH.

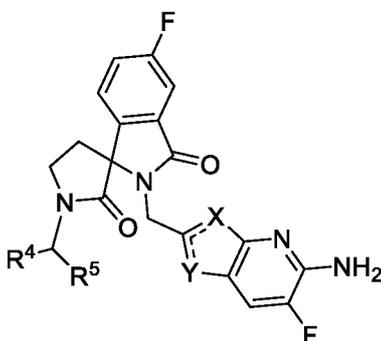


(If).

В вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) представляет собой соединение формулы (Ig), в котором n равно 0.

В вариантах осуществления соединение формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) или (Ig) представляет собой соединение формулы (Ih), в котором R^1 представляет собой F.

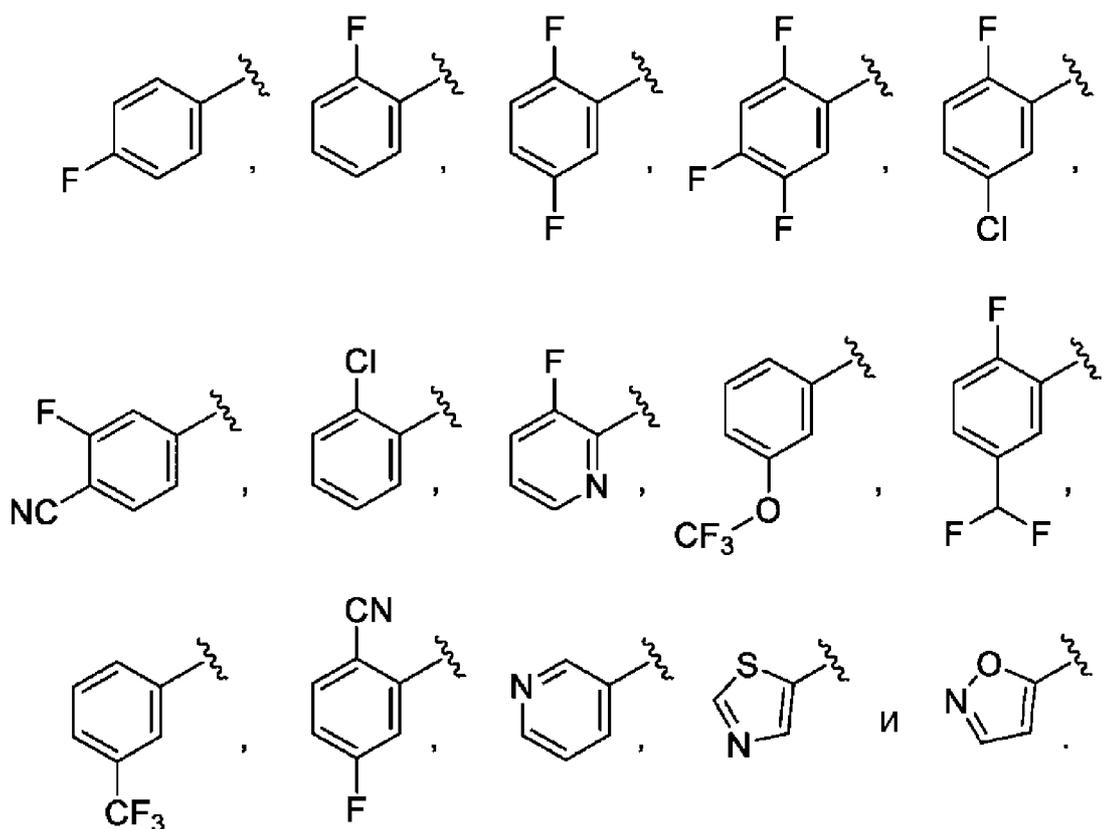
В вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) или (Ih) представляет собой соединение формулы (Ii), в котором m равно 1. В таких вариантах осуществления группа R^1 может быть в орто-положении по отношению к группе NH_2 , как показано ниже, например, где Q представляет собой CH, Z представляет собой CF, и p равно 1.



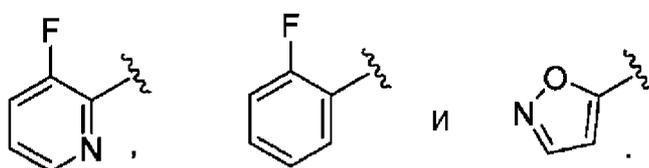
В вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii) представляет собой соединение формулы (Ij), в котором R^3 представляет собой H.

В вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii) или (Ij) представляет собой соединение формулы (Ik), в котором R^4 представляет собой H или Me.

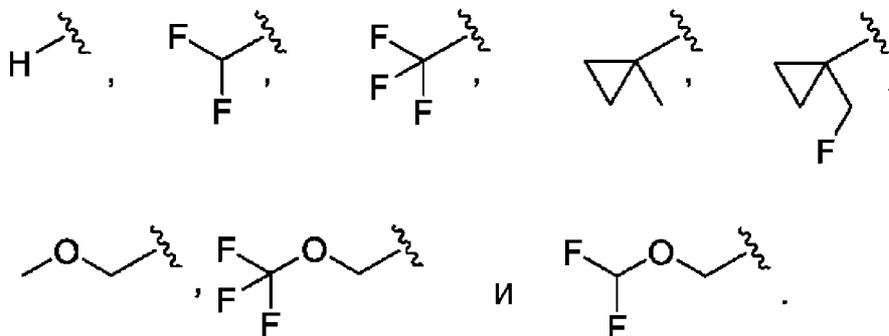
В вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik) представляет собой соединение формулы (II), в котором R^5 представляет собой R^9 , а R^9 выбран из:



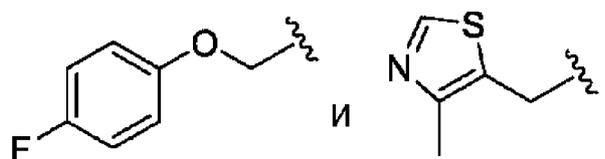
В вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik) представляет собой соединение формулы (Im), в котором R^5 представляет собой R^9 , а R^9 выбран из:



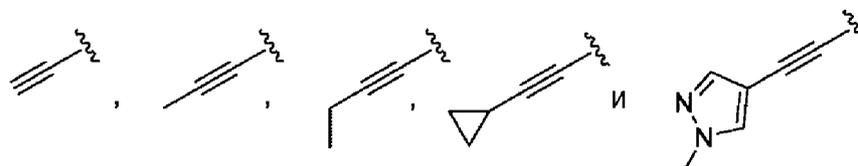
В вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik) представляет собой соединение формулы (In), в котором R^5 выбран из



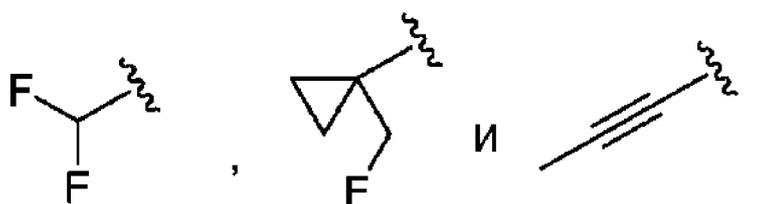
В вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik) представляет собой соединение формулы (Io), в котором R^5 выбран из



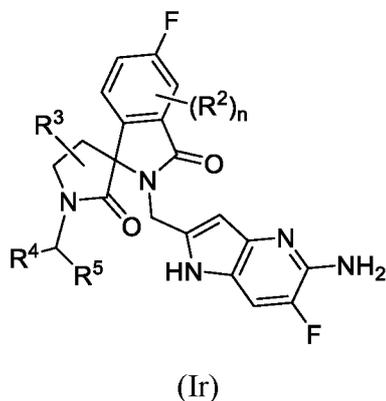
В вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik) представляет собой соединение формулы (Ip), в котором R^5 выбран из



В вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik) представляет собой соединение формулы (Iq), в котором R^5 выбран из



В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ir)



где:

n принимает значения 0, 1 или 2;

R^2 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Me, MeO и CF_3 ;

R^3 представляет собой H, Me, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 фторалкил;

R^4 представляет собой H, Me или C_1 - C_3 алкил;

R^5 представляет собой H, Me, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 фторалкил, CH_2OMe , CH_2OCHF_2 , CH_2OCF_3 , $CH_2O(C_1-C_3$ алкил), $CH_2O(C_1-C_3$ фторалкил), $C(CH_2CH_2)R^6$, CCR^7 , CH_2R^8 , R^9 или CH_2R^{10} ;

R^6 представляет собой H, Me, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2OH или CH_2OMe ;

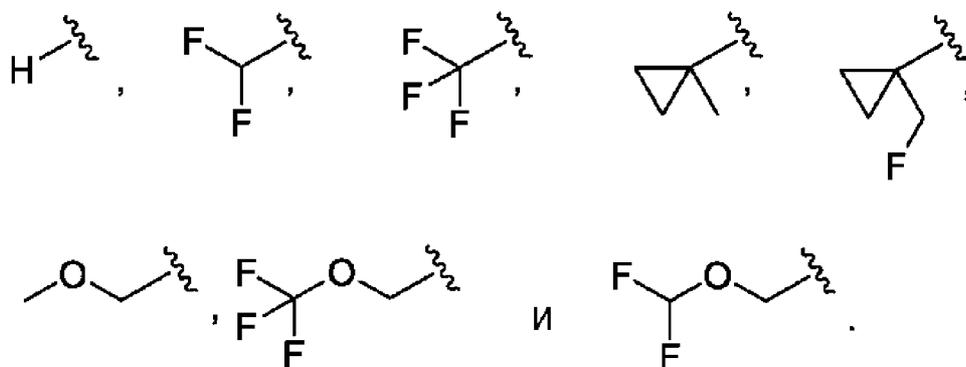
R^7 представляет собой H, Me, циклопропил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 фторалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или 5-членную гетероарильную группу, необязательно содержащую заместители Me, C_1 - C_3 алкил, F или Cl;

R^8 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно содержащий заместители Me, C_1 - C_3 алкил, F или Cl;

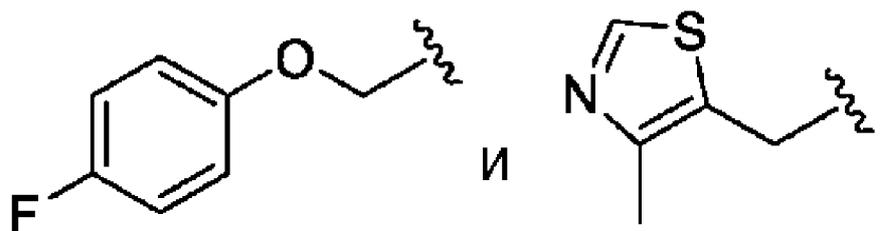
R^9 представляет собой необязательно содержащую заместители фенильную, 5- или 6-членную гетероарильную группу или бициклическую гетероарильную группу; и

R^{10} представляет собой необязательно содержащую заместители фенильную, 5- или 6-членную гетероарильную группу или бициклическую гетероарильную группу.

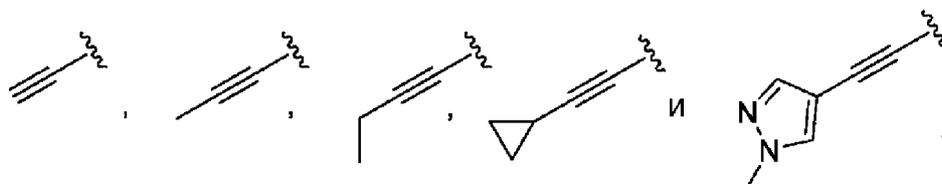
В вариантах осуществления соединение формулы (Ig) представляет собой соединение формулы (Is), в котором R^5 выбран из



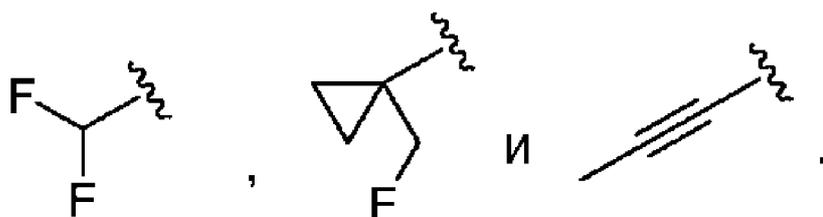
В вариантах осуществления соединение формулы (Ig) представляет собой соединение формулы (It), в котором R^5 выбран из



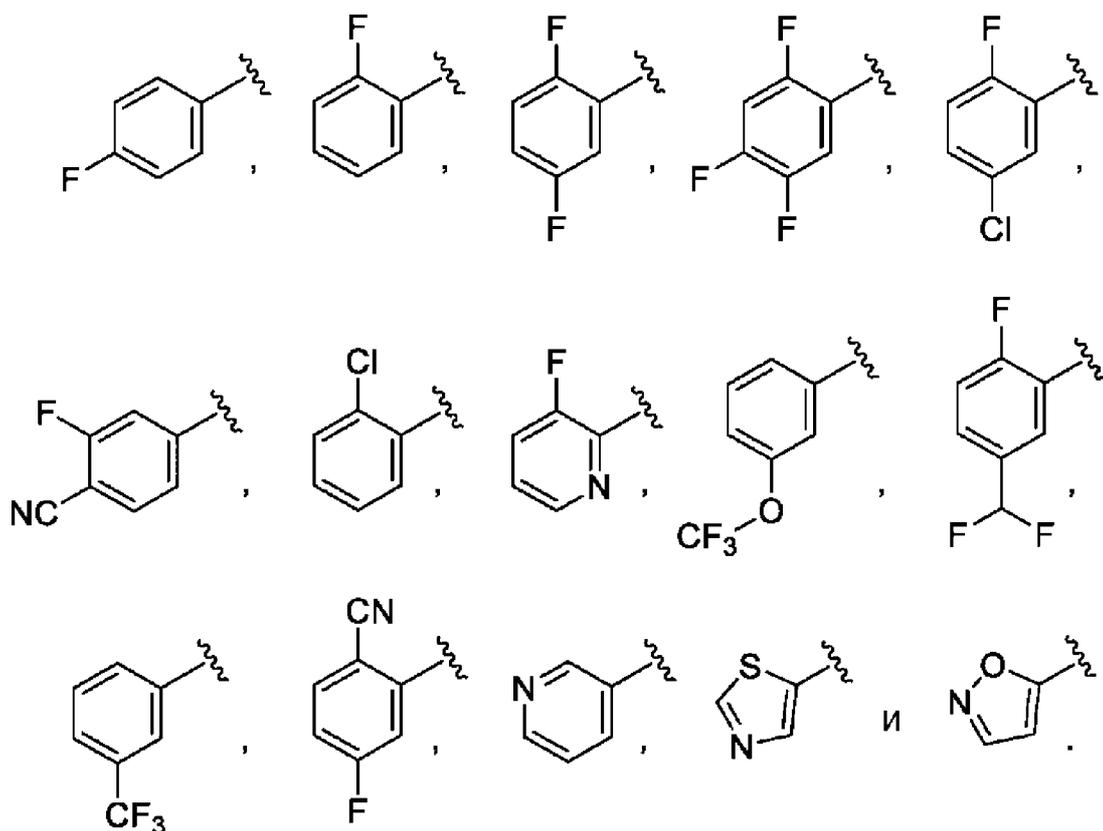
В вариантах осуществления соединение формулы (Ig) представляет собой соединение формулы (Iu), в котором R^5 выбран из



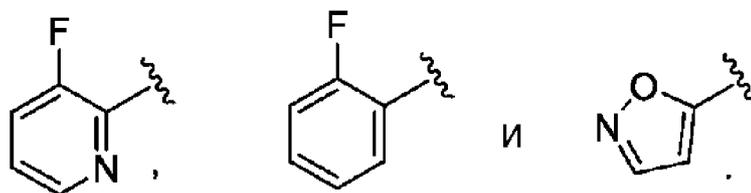
В вариантах осуществления соединение формулы (Ig) представляет собой соединение формулы (Iv), в котором R^5 выбран из



В вариантах осуществления соединение формулы (Iv) представляет собой соединение формулы (Iw), в котором R^5 представляет собой R^9 и выбран из



В вариантах осуществления соединение формулы (Iv) представляет собой соединение формулы (Ix), где R^5 представляет собой R^9 и выбран из



В вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из:

(S)-2-((5-амино-6-фтор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-диона;

(S)-2-((5-амино-6-фтор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-1'-(бут-2-ин-1-ил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-диона;

(S)-2-((5-амино-6-фтор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(проп-2-ин-1-ил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-диона;

- (S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ин-1-ил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дио́на;
- (S)-4-((2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-2',3-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-1'-ил)метил)-2-фторбензонитрила;
- (S)-1'-(3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензил)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дио́на;
- (S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1'-(2,5-дифторбензил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дио́на;
- (S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1'-(2,2-дифторэтил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дио́на;
- (S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-((1-(фторметил)циклопропил)метил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дио́на;
- (S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дио́на;
- (S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1'-(2-(дифторметокси)этил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дио́на;
- (S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-((3-фторпиридин-2-ил)метил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дио́на;
- (S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(изоксазол-5-илметил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дио́на;
- (S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-((5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дио́на;
- (S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-((1-метил-1Н-индазол-5-ил)метил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дио́на;
- (S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1'-(бензо[*d*]оксазол-2-илметил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дио́на;
- (S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2-(4-фторфеноксид)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дио́на;
- (S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2-(4-метилтиазол-5-ил)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дио́на;
- (S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-((R*)-1-(1-метилциклопропил)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дио́на;
- (S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1'-(3-циклопропилпроп-2-ин-1-ил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дио́на;

(S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-4-хлор-1'-(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-диона;

(S)-2'-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-2,3'(2'Н)-диона;

(S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1',7-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-диона;

(S)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-7-метокси-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-диона;

(S)-2'-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,3'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-1',2'(2'Н)-диона;

(S)-5-амино-2-((5-фтор-1'-((1-метилциклопропил)метил)-2',3-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-7-карбонитрила;

(S)-2-((5-амино-6-хлор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2-(трифторметокси)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-диона;

(S)-2-((6-амино-4-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2,4,5-трифторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-диона и

(1*S*,5'*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1',5'-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-диона

или их фармацевтически приемлемых солей.

В варианте осуществления данного описания предложен фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым формообразующим, дополнительно необязательно содержащий одну или несколько других стереоизомерных форм соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в составе присутствует с энантиомерным избытком (%*ee*) $\geq 90\%$, например $>95\%$ или $>99\%$.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно получать, применять или поставлять в аморфной форме, кристаллической форме или полукристаллической форме, и любое указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть способны образовывать более чем одну кристаллическую/полиморфную форму, в том числе гидратированные формы (например, полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат или гидрат другого стехиометрического состава) и/или сольватированные формы. Следует понимать, что настоящее описание охватывает все без исключения такие твердые формы соединения формулы (I) и его фармацевтически приемлемых солей.

В дополнительных вариантах осуществления настоящего описания представлено соединение формулы (I), которое получали с помощью способов, описанных далее в данном документе в разделе «Примеры».

Подразумевается, что настоящее описание включает все изотопы атомов, встречающихся в представленных соединениях. Под изотопами понимают атомы, имеющие одинаковое атомное число, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Меченые изотопами соединения формулы (I), как правило, можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, аналогичных описанным в прилагаемых примерах, используя соответствующие меченые изотопами реагенты вместо ранее используемых немеченых реагентов.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) может представлять собой, например, соль присоединения кислоты. Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) может представлять собой, например, соль присоединения кислоты соединения формулы (I), например соль присоединения кислоты, образуемую с неорганической или органической кислотой. Соединения в соответствии с настоящим описанием могут быть представлены в виде свободного соединения, т.е. в виде соединения, не находящегося в форме соли.

Дополнительная подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) может представлять собой, например, соль, образуемую в организме человека или животного после введения соединения формулы (I) в указанный организм человека или животного.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно получать в виде сокристаллической твердой формы. Следует понимать, что фармацевтически приемлемый сокристалл соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей составляет аспект настоящего описания.

Для применения в области фармацевтики может быть предпочтительным получение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли без присутствия других стереоизомерных форм в больших количествах.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как правило, вводят перорально, парентерально, внутривенно, внутримышечно, подкожно или другим инъекционным путем, буккальным, ректальным, влагалищным, чрескожным и/или назальным путем и/или путем ингаляции; в виде фармацевтических препаратов, включающих активный ингредиент или, возможно, его фармацевтически приемлемую соль

или сольват, или сольват такой соли, в фармацевтически приемлемой дозировке. В зависимости от нарушения и пациента, подлежащего лечению, а также пути введения, составы можно вводить в разных дозах, например в пероральной дозе, составляющей от 1 мг до 1000 мг или от 100 мг до 2000 мг.

Фармацевтические составы на основе соединения формулы (I), описанные выше, могут быть получены, например, для парентерального, подкожного, внутримышечного или внутривенного введения.

Фармацевтические составы на основе соединения формулы (I), описанного выше, в целях удобства можно вводить в стандартной лекарственной форме, и их можно получать посредством любого из способов, хорошо известных в области фармацевтики, например, как описано в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985).

Фармацевтические составы, подходящие для перорального введения, могут содержать один или несколько физиологически совместимых носителей и/или формообразующих и могут быть в твердой или жидкой форме. Таблетки и капсулы можно получать с использованием связующих, наполнителей, смазывающих средств и поверхностно-активных веществ. Жидкие составы могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие средства, эмульгирующие средства и консерванты. Жидкие составы можно инкапсулировать, например, в желатине, с получением стандартной лекарственной формы. Твердые пероральные лекарственные формы включают таблетки, двусторчатые капсулы с твердой оболочкой и мягкие эластичные желатиновые (SEG) капсулы. Иллюстративный пероральный состав будет содержать соединение формулы (I) и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое формообразующее, помещенные в двусторчатую капсулу с твердой оболочкой или мягкую эластичную желатиновую (SEG) капсулу.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено выше в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата для теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено выше в данном документе, для применения с целью достижения антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

Согласно ещё одному варианту осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено выше в данном документе, для

применения у теплокровного животного, такого как человек, в качестве противоинвазивного средства для сдерживания распространения и/или лечения солидных опухолей, например, заболевания, связанного с солидными опухолями с делецией гена МТАР.

Согласно другому варианту осуществления, предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, для достижения антипролиферативного воздействия у теплокровного животного, такого как человек, у которого есть опухоль с делецией CDKN2A/МТАР.

Согласно ещё одному варианту осуществления, предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, для изготовления лекарственного препарата для применения с целью достижения антипролиферативного воздействия у теплокровного животного, такого как человек, например, лекарственный препарат для лечения опухоли с делецией CDKN2A/МТАР.

Согласно еще одному варианту осуществления предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения у теплокровного животного, такого как человек, в качестве протвоинвазивного средства для сдерживания распространения и/или лечения заболевания, связанного с солидной опухолью, где, необязательно, заболевание связанное с солидной опухолью характеризуется делецией гена МТАР.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложен способ достижения антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше в данном документе. В таких вариантах осуществления пациент, нуждающийся в лечении, может иметь в анамнезе рак, который характеризуется делецией МТАР, т.е. рак, при котором удален ген МТАР.

В настоящем описании, если не указано иное, фраза «эффективное количество» означает количество соединения или состава, которое достаточно для существенного и положительного изменения симптомов и/или состояний, подлежащих лечению (например, обеспечивает положительный клинический ответ). Эффективное количество активного ингредиента для применения в фармацевтическом составе будет изменяться в зависимости от конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, продолжительности лечения, характера сопутствующей терапии, применяемого конкретного активного ингредиента(ингредиентов), применяемого конкретного фармацевтически приемлемого

формообразующего(-их)/носителя(-ей) и подобных факторов, находящихся в пределах знаний и опыта лечащего врача. Эффективное количество будет обычно находиться в пределах от 0,1 мг до 1000 мг.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложен способ достижения антиинвазивного эффекта путем сдерживания распространения и/или лечения заболевания, связанного с солидной опухолью, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше в данном документе. В таких вариантах осуществления пациент, нуждающийся в лечении, может иметь в анамнезе рак, который характеризуется делецией МТАР, т.е. рак, при котором удален ген МТАР.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено выше в данном документе, для применения с целью предупреждения или лечения рака у теплокровного животного, такого как человек. В таких вариантах осуществления рак может характеризоваться статусом делеции МТАР, т.е. рак, при котором удален ген МТАР.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения с целью предупреждения или лечения рака у теплокровного животного, такого как человек. В таких вариантах осуществления рак может характеризоваться статусом с делецией МТАР, т.е. рак, при котором удален ген МТАР.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложен способ предупреждения или лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше в данном документе. В таких вариантах осуществления пациент, нуждающийся в лечении, может иметь в анамнезе рак, который характеризуется делецией МТАР, т.е. рак, при котором удален ген МТАР.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено выше в данном документе, для применения с целью предупреждения или лечения заболевания, связанного с солидной опухолью, у теплокровного животного, такого как человек. В таких вариантах осуществления заболевания, связанного с солидной опухолью, может быть опухоль, в которой удален ген МТАР.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения с целью предупреждения или лечения заболевания, связанного с солидной опухолью, у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложен способ предупреждения или лечения заболевания, связанного с солидной опухолью, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше в данном документе. В таких вариантах осуществления пациент, нуждающийся в лечении, может иметь в анамнезе рак, который характеризуется делецией МТАР, т.е. рак, при котором удален ген МТАР.

Согласно еще одному варианту осуществления, предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено ниже в данном документе, для применения с целью предупреждения возникновения или лечения опухолей, чувствительных к ингибированию PRMT5. В таких вариантах осуществления опухоль может характеризоваться делецией гена МТАР.

Согласно еще одному варианту осуществления предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено ниже в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения возникновения или лечения опухолей, которые чувствительны к ингибированию PRMT5. В таких вариантах осуществления опухоль может характеризоваться делецией гена МТАР.

Согласно еще одному варианту осуществления, предложен способ предупреждения возникновения или лечения опухолей, которые чувствительны к ингибированию PRMT5, который включает в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как это определено ниже в данном документе. В таких вариантах осуществления опухоль может характеризоваться делецией гена МТАР.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено выше в данном документе, для применения с целью ингибирующего воздействия на PRMT5. В таких вариантах осуществления эффект ингибирования может быть МТА-синергическим.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше

в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения с целью ингибирующего воздействия на PRMT5.

Согласно еще одному варианту осуществления также предложен способ получения ингибирующего воздействия на PRMT5, который включает в себя введение эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, как это определено ниже, пациенту, нуждающемуся в этом.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено выше в данном документе, для применения с целью селективного ингибирующего воздействия на PRMT5.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения с целью селективного ингибирующего воздействия на PRMT5.

Согласно еще одному варианту осуществления также предложен способ получения селективного ингибирующего воздействия на PRMT5, который включает в себя введение эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

В данном документе описаны соединения, которые способны связываться с PRMT5. Биохимический и клеточный анализы показали, что соединения в соответствии с настоящим описанием являются высокоактивными веществами, связывающими белок PRMT5 и, следовательно, они могут быть применимы в лечении нарушений, опосредованных PRMT5, в частности в лечении рака, характеризующегося делецией МТАР, такого как рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак матки, рак желчных протоков, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, рак половых клеток яичка, и немелкоклеточный рак легкого, и множественная миелома, диффузная В-крупноклеточная лимфома, рабдомиосаркома и плоскоклеточная карцинома кожи. В предпочтительных вариантах осуществления применение предназначено для лечения легких (например, НМРЛ) и рака желудка или лимфомы (например, ДВККЛ).

Согласно еще одному варианту осуществления, представлено соединение формулы (I), или фармацевтически приемлемая соль, как определено ниже, для применения в лечении расстройств, опосредованных PRMT5.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложен способ лечения нарушений, опосредованных PRMT5, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении нарушений, опосредованных PRMT5.

Согласно еще одному варианту осуществления, предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено выше в данном документе, для применения в лечении рака желудка, рака легких или лимфомы.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено выше в данном документе, для применения в лечении немелкоклеточного рака легкого.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложен способ лечения рака желудка, немелкоклеточного рака легкого или лимфомы, который включает в себя введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше в данном документе, нуждающемуся в этом пациенту.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложен способ лечения немелкоклеточного рака легкого, который включает в себя введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении рака желудка, немелкоклеточного рака легкого или лимфомы.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении немелкоклеточного рака легкого.

Противораковое лечение, как определено в данном документе, можно применять в качестве монотерапии, или в дополнение к соединениям в соответствии с данным описанием оно может включать традиционное хирургическое вмешательство, или лучевую терапию, или химиотерапию.

Соответственно, в одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительное противоопухолевое вещество для совместного лечения рака.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего описания предложена комбинация, подходящая для применения в лечении рака, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и другое противоопухолевое средство.

В дополнительном варианте осуществления настоящего описания предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с другим противоопухолевым средством. В родственном варианте осуществления предложен способ лечения, включающий введение соединения формулы (I) в комбинации с другим противоопухолевым средством пациенту, нуждающемуся в этом, например пациенту, страдающему от рака, характеризующегося делецией гена МТАР.

Хотя соединения формулы (I) прежде всего ценны в качестве терапевтических средств для применения у теплокровных животных (в том числе у человека), они также применимы во всех случаях, когда требуется ингибирование PRMT5. Таким образом, они полезны в качестве фармакологических стандартов для применения в разработке новых биологических тестов и в поиске новых фармакологических средств.

Другой вариант осуществления основан на выявлении связи между статусом делеции гена МТАР у пациента и потенциальной восприимчивостью к лечению соединением формулы (I). МАТ-синергический ингибитор PRMT5, такой как соединение формулы (I), можно применять для лечения пациентов, у которых в анамнезе есть опухоли с делецией гена МТАР, которые могут быть устойчивыми к другим видам терапии. Таким образом, это предоставляет возможности, способы и инструменты для отбора пациентов с целью лечения соединением формулы (I), в частности пациентов с онкологическим заболеванием. Критерием отбора является наличие в клетках опухоли, подлежащей лечению, делеции гена МТАР. Таким образом, статус делеции гена МТАР можно использовать в качестве биомаркера, который указывает на то, что выбор в пользу лечения соединением формулы (I) может быть предпочтительным.

В соответствии с одним вариантом осуществления предложен способ отбора пациентов для лечения соединением формулы (I), который включает в себя получение у пациента пробы, содержащей опухолевые клетки; выявление наличия или отсутствия гена МТАР в пробе, содержащей опухолевые клетки пациента; и на основании этого - отбор пациента для лечения соединением формулы (I).

Способ может включать или не включать стадию взятия пробы у пациента. Таким образом, согласно одному из вариантов осуществления предложен способ отбора пациентов для лечения соединением формулы (I), причем способ включает выявление наличия или отсутствия гена МТАР в ранее полученной от пациента пробе, содержащей

опухолевые клетки; и на основании этого - отбор пациента для лечения соединением формулы (I).

В вариантах осуществления пациент подходит для лечения соединением формулы (I), если в опухолевой клетке выявлена делеция гена MTAР.

Согласно другому варианту осуществления, предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, опухолевые клетки которого характеризуются делецией гена MTAР или предрасположенностью к накоплению MTA.

Согласно другому варианту осуществления, предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для лечения рака, у опухолевых клетках которого выявлено накопление MTA.

Согласно другому варианту осуществления, предложен фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I), для применения с целью профилактики и лечения рака, опухолевые клетки которого характеризуются делецией гена MTAР.

С целью более полного понимания характера изобретения приведены следующие примеры. Также будет понятно, что следующие примеры не предназначены для ограничения объема настоящего описания каким-либо образом.

Примеры

Биологические анализы

Для оценки воздействия соединений в соответствии с настоящим описанием использовали следующие анализы.

Люминесцентные анализы PRMT5 MTAse-Glo™ (ферментные анализы PRMT5)

Для отслеживания преобразования S-аденозилметилтрансферазного люминесцентного анализа S-аденозилметионина (SAM) в S-аденозилгомоцистеин (SAH) рекомбинантным комплексом ферментов PRMT5:MEP50 в присутствии или в отсутствие 5'-метилтиоаденозина (MTA) использовали люминесцентный анализ фосфатилтрансферазы MTAse-Glo™. Ферментативную реакцию проводили в белом 1536-луночном титрационном микропланшете (Greiner, №782075). Реакционный буфер содержал 20 мм бисина (pH 7,60), 25 мм NaCl, 1 мм DTT и 0,1% (вес./об.) CHAPS.

Для анализа ингибирования представляющие интерес соединения и контрольные образцы в DMSO распределяли в микропланшеты с помощью акустического дозатора Labcyte Echo 555 с последующим двенадцатиточечным полулогарифмическим ответом на соединение в зависимости от концентрации с максимальной концентрацией 100 мкМ. Все лунки заполняли соответствующим объемом DMSO до конечной концентрации 1% об./об. в окончательном анализируемом объеме 3 мкл. Во все готовые к анализу планшеты были

включены нейтральные контрольные образцы (без ингибирования, 1 % об./об. DMSO) и ингибиторные контрольные образцы (100 % ингибирования, 30 мкМ специфического для анализа соединения).

Тест на ингибирование без МТА проводили путем инкубирования ингибиторов с реакционной смесью 3 мкМ, содержащей 1 нМ гетерооктамерных ферментных комплексов PRMT5:MEP50 человека, 2,5 мкМ гистонного пептида H41-21 (Cayman Chemical Co., №10854) и 2,5 мкМ S-аденозилметионина (SAM) (Promega, A120A) в реакционном буфере. Аналогичным образом, анализ в присутствии МТА проводили путем инкубирования ингибиторов с 3 мкМ смеси ферментов, состоящей из 2 нМ комплекса ферментов, 1,5 мкМ МТА (Sigma, D5011), 2,5 мкМ пептида H41-21 и 2,5 мкМ SAM. После 5 часов инкубирования при комнатной температуре в каждую лунку добавляли 1 мкл 0,5% (об./об.) TFA для гашения реакции метилирования. Один микролитр 5-кратного концентрированного реагента Mtase-Glo™ (Promega, CS175601A) добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре для преобразования SAH, образующегося в реакции, в ADP. Через 10 минут 2,5 мкл предварительно отфильтрованного раствора для обнаружения Mtase-Glo™ (Promega, CS175601B) добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение еще 30 минут, для получения люминесцентного преобразования ADP, что затем измеряли с помощью многоканального считывающего устройства планшетов eVision 2101.

Данные анализировали и значения IC₅₀ рассчитывали, используя программное обеспечение Genedata ScreenerF.

Анализы PRMT5 SDMA клеток:

Клетки HCT116 WT и КО-МТАР культивировали в клеточных средах, состоящих из среды McCoys (Sigma № M8403), 10% (об./об.) эмбриональной бычьей сыворотки и 1% (об./об.) L-глутамина. После сбора готовых клеток их распределяли в черные 384-луночные планшеты Costar (№ 3712, Corning) так, чтобы получить 2000 клеток в лунке в общем объеме 40 мкл клеточной среды. Исследуемые соединения и контрольные образцы отмеряли непосредственно в клеточные планшеты с помощью акустического дозатора Labcyte Echo 555 с последующим двенадцатиточечным полулогарифмическим ответом на соединение в зависимости от концентрации с максимальной концентрацией 30 мкМ.

Затем клеточные планшеты инкубировали в течение 48 часов при 37°C, после чего их фиксировали добавлением 40 мкл 8%-ного параформальдегида в PBS/A (4%-ная окончательная концентрация), затем инкубировали 10 минут при комнатной температуре, после чего пластины дважды промывали 150 мкл PBS с помощью устройства для промывания планшетов Biotek ELx406, пермеабилizировали 10 минут, используя 20

мкл/лунку 0,1%-ного сапонины в PBS, повторно промывали и блокировали, используя 20 мкл/лунку 2%-ного BSA в PBS-T (Sigma №A8022) в течение 1 часа при комнатной температуре.

Первичное антитело к SDMA гистона 4 (Milipore № 07-947) разбавляли 1:1000 в PBS-T + 0,05% BSA, 20 мкл добавляли в каждую лунку и пластины инкубировали при 4°C в течение ночи. Клеточные планшеты 3 раза промывали, используя 200 мкл PBS/T, затем в каждую лунку вносили 20 мкл разведенного в соотношении 1:500 буфером для анализа вторичного козьего антитела к IgG кролика Alexa Fluor® 488 (Thermo #A11008) с добавкой разведенного в соотношении 1:1000 Hoechst 33342. Через 1 час инкубирования при к.т. планшеты трижды промывали, используя 200 мкл PBS/T, и в каждую лунку вносили по 40 мкл PBS без Ca, Mg и Na бикарб. (Gibco № 14190-094).

Окрашенные клеточные планшеты закрывали герметичными черными крышками и затем считывали, используя платформу обработки изображений Cell Insight (Thermo Scientific), с 10x объективом. Первичный канал (голубая флуоресценция Хехст при 405 нм, BGRFR_386_23) используется для аутофокусировки и подсчета числа событий (это дает информацию о цитотоксичности исследуемых соединений). Окрашивание SDMA измеряли с использованием вторичного канала (зеленый 488 нм, BGRFR_485_20).

Данные анализировали и рассчитывали IC₅₀, используя программное обеспечение Genedata Screener®. Окно анализа в Genedata определяют путем количественного определения максимального сигнала/верхнего уровня (носитель в качестве контрольного образца) и минимального сигнала/нижнего уровня (30 мкМ известного стандартного соединения - сильного ингибитора) и IC₅₀ рассчитывают с помощью модели Hill.

$$Y = Bottom + \frac{Top - Bottom}{1 + 10^{(Log IC_{50} - Log Conc.) * nH}}$$

Анализы пролиферации клеток:

Клетки HCT116 WT и КО-МТАР культивировали в клеточных средах, состоящих из среды McCoy's (Sigma № M8403), 10% (об./об.) эмбриональной бычьей сыворотки и 1% (об./об.) L-глутамина. После сбора готовых клеток их распределяли в черные 384-луночные планшеты Costar (№ 3712, Corning) так, чтобы получить 400 клеток в лунке в общем объеме 40 мкл клеточной среды. Тестируемые соединения и контрольные образцы отмеряли непосредственно в клеточные планшеты с помощью акустического дозатора Labcyte Echo 555 с последующим двенадцатиточечным полулогарифмическим ответом на соединение в зависимости от концентрации с максимальной концентрацией 30 мкМ.

Планшет Дня 0 создается параллельно, но без дозирования, после нанесения 4 мкл Alamar Blue (Thermo № DAL1100) инкубируют в течение 3 ч при температуре 37°C и 5%

CO₂. После инкубирования планшеты считывают с помощью считывающего планшеты устройства EnVision с длиной волны возбуждения флуоресценции 540–570 нм (пиковое возбуждение 570 нм), флуоресценционное излучение при 580–610 нм (пиковое излучение при 585 нм).

После этого дозируемые планшеты с клеточной культурой инкубировали в течение 5 дней при температуре 37°C до добавления Alamar Blue и считывали с помощью enVision в соответствии с тем же протоколом, что и для первого планшета. Данные анализировали, и IG50 рассчитывали с помощью программного обеспечения Genedata Screener® с нормализацией относительно планшета 0.

Данные, полученные в ходе предыдущего анализа, представлены в таблице 2 ниже.

Таблица 2 Активность примеров 1-29 в ингибировании белка PRMT5, в клетках дикого типа МТАР (WT) и нокаутных (КО) клетках и пролиферации клеток в клетках дикого типа МТАР (WT) и нокаутных (КО) клетках

Пример	IC ₅₀ (мкМ) фермента PRMT5 (+ МТА версия)	IC ₅₀ (мкМ) фермента PRMT5 (версия без МТА)	IC ₅₀ (мкМ) клетки SDMA (МТАР КО)	IC ₅₀ (мкМ) клетки SDMA (МТАР WT)	IC ₅₀ (мкМ) пролиферации клеток (МТАР КО)	IC ₅₀ (мкМ) пролиферации клеток (МТАР WT)
1	0,0038	0,025	0,0053	0,29	0,16	>30
2	0,006	0,027	0,0059	0,2	0,24	6,1
3	0,0085	0,061	0,013	0,56	0,32	>30
4	0,0077	0,038	0,0094	0,19		
5	0,0041	0,04	0,0057	0,17		
6	0,0046	0,025	0,0017	0,054		
7	0,0081	0,03	0,0017	0,036		
8	0,0064	0,063	0,025	>1,5	1,9	>30
9	0,017	0,14	0,015	0,53		
10	0,0092	0,091	0,023	1,7	1,6	>30
11	0,012	0,09	0,02	0,81		
12	0,0085	0,065	0,0088	0,43		
13	0,009	0,05	0,0084	0,34		
14	0,022	0,14	0,006	0,088		

15	0,0082	0,016	0,0036	0,12		
16	0,0039	0,023	0,0051	0,23		
17	0,015	0,15	0,0068	0,42		
18	0,0043	0,049	0,0066	0,37		
19	0,0086	0,21	0,032	0,86		
20	0,063	0,034	0,0029	0,16		
21	0,0095	0,14	0,086	3,2		
22	0,0069	0,061	0,011	0,51		
23	0,026	0,26	0,16	12		
24	0,0065	0,055	0,032	1,2		
25	0,0087	0,09	0,014	0,44		
26	0,011	0,021	0,0031	0,093	0,29	2,3
27	0,012	0,044	0,0047	0,17	0,36	>30
28	0,0071	0,015	0,0028	0,071	0,13	1,4
29	0,0067	0,083	0,018	0,81		

Как видно из результатов, приведенных в таблице 2, соединения примеров, согласно данному описанию, являются «МТА-синергическими» ингибиторами PRMT5, и такой профиль активности обеспечивает усиление антипролиферативное воздействие на клетки с делецией МТАР. Более подробно, анализ данных в столбцах 2 и 3 показывает, что концентрации ингибитора PRMT5, необходимые для 50%-ного ингибирования изолированного белка (например, фермента PRMT5) значительно уменьшается, если МТА присутствует в системе анализа, причем наблюдаемый в присутствии МТА IC_{50} имеет значения нМ в диапазоне единиц или десятков (столбец 2), по сравнению с нМ в диапазоне десятков и сотен в отсутствие МТА (столбец 3). Данные примеров 1, 2 и 3 наглядно иллюстрируют эту повышенную активность в присутствии МТА при соответствующих значениях IC_{50} 3,8, 6,0 и 8,5 нМ, соответственно, наблюдаемых в присутствии МТА, тогда как их активность в отсутствие МТА составляет 25, 27 и 61 нМ.

Аналогичное, возможно, более выраженное, «МТА-синергическое» ингибирующее действие наблюдается в клеточном анализе НСТ116, что наглядно можно увидеть из данных столбцов 4 и 5 таблицы 2. Повторное сравнение результатов примеров 1, 2 и 3 (IC_{50} значения 5,3, 5,9 и 13 нМ по сравнению со значениями IC_{50} 290, 200 и 560 нМ в столбцах 4 и 5 соответственно), активность ингибиторов PRMT5 согласно данному описанию значительно выше в МТАР нокаутных клетках НСТ116, которые из-за отсутствия в них МТАР накапливают МТА. Напротив, в клетках дикого типа НСТ116 (столбец 5)

ингибирование PRMT5 значительно уменьшается и наблюдаются более скромные значения IC_{50} . Наконец, преобразование ингибиторной активности PRMT5 в антипролиферативное действие в МТАР нокаутных клетках и человеческих раковых клетках НСТ116 дикого типа *in vitro* подтверждается данными, представленными в колонках 6 и 7. Как и следовало ожидать от их «МТА-синергической» активности ингибирования PRMT5, ингибиторы PRMT5 согласно описанию оказывают более сильное антипролиферативное действие в клетках с дефицитом МТАР (столбец 6), чем в клетках МТАР дикого типа, с IC_{50} для примеров 1, 2 и 3 (160, 240 и 320 нМ) в клетках МТАР КО в сотнях единиц наномолярного диапазона по сравнению с IC_{50} (>30, 6,1 и >30 мкМ) в микромолярном диапазоне в клетках МТАР WT. Можно легко понять, что ингибиторы PRMT5 согласно описанию обладают профилем активности, который делает их перспективными кандидатами для лечения примерно 15% солидных опухолей, несущих делецию гена МТАР, в результате чего накапливается МТА.

Примеры

Соединения, описанные в данном описании, дополнительно проиллюстрированы в следующих примерах. Соединениям присвоены названия с помощью ChemDraw, версия 20.0.2.51. Эти примеры приведены в качестве иллюстрации, но не в качестве ограничения. В общем:

(i) операции проводили при температуре окружающей среды, т.е. в пределах от 17 до 25°C, и в атмосфере инертного газа, такого как азот, если не указано иное;

(ii) процедуры выпаривания проводили с помощью ротационного испаривания или с использованием оборудования Genevac или испарителя Biotage v10 в вакууме и процедуры обработки проводили после удаления остаточных твердых веществ путем фильтрования;

(iii) очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле проводили на автоматизированной системе Teledyne Isco CombiFlash® Rf или Teledyne Isco CombiFlash® Companion®, используя предварительно заполненные колонки RediSep Rf Gold™ (20-40 мкм, сферические частицы), картриджей GraceResolv™ (силикагель Davisil®) или картриджей Silicycle (40-63 мкм);

(iv) препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой выполняли в системе Agilent 1290 Infinity II с детектором SQ MS (многомодовый источник ESI/APCI), с колонкой OBD Waters CSH C18 (силикагель 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм, расход 50 мл/мин), используя в качестве элюэнтов водных смесей с уменьшающейся полярностью (содержащих 0,1—0,3% водного аммония) или воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и ацетонитрила. Очистку препаративной СФХ проводили либо на системе Sepiatec P100 SFC, либо на системе Waters Prep 100 SFC, оснащенной детектором QDA MS, с использованием

хроматографических условий, подробно описанных в соответствующих экспериментальных данных.

(v) значения выхода, при наличии, не обязательно максимально достижимы;

(vi) обычно структуры конечных продуктов формулы I подтверждали с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР); значения химического сдвига при ЯМР измеряли по дельта-шкале [спектры протонного магнитного резонанса определяли с помощью устройства Bruker Avance 500 (500 МГц) или Bruker Avance 400 (400 МГц)]; измерения проводили при температуре окружающей среды, если не указано иное; были использованы следующие сокращения: s - синглет; d - дублет; t - триплет; q - квартет; m - мультиплет; dd - дублет дублетов; ddd - дублет дублета дублетов; dt - дублет триплетов; bs - широкий сигнал.

(vii) обычно конечные продукты формулы I также характеризовывали с помощью масс-спектрометрии после жидкостной хроматографии (ЖХ-МС или СВЭЖХ); использовали диоксид кремния C18 для хроматографии с обращенной фазой при расходе, составляющем 1 мл/мин, и детектирование проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением и регистрацией УФ-поглощения при длине волны в диапазоне 220-320 нм. Аналитическую СВЭЖХ выполняли на с диоксиде кремния с обращенной фазой CSH C18 с использованием колонки Waters Acquity UPLC CSH C18 размером 2,1 x 50 мм и размером частиц 1,7 микрон) для анализа градиентов в качестве элюента использовали смесь с уменьшающейся полярностью, например, смеси воды с уменьшающейся полярностью (содержит 0,1% муравьиной кислоты или 0,1% аммиака) в качестве растворителя А и ацетонитрила в качестве растворителя В. В типичном 2-минутном аналитическом методе СВЭЖХ используют градиент растворителя за 1,3 мин с расходом примерно 1 мл/мин смеси 97:3 растворителей А и В соответственно до смеси 3:97 растворителей А и В. Указываемый молекулярный ион соответствует $[M+H]^+$, если не указано иное; для молекул с множественными изотопными структурами (Br, Cl и т.д.) приводится значение, полученное для наименьшей массы изотопа, если не указано иное.

(viii) ионообменную очистку обычно проводили, используя картридж SCX-2 (Biotage, диоксид кремния, функционализированный пропилсульфоновой кислотой. Изготовленный с применением трифункционального силана. Без блокирования конечных групп).

(ix) чистоту промежуточного соединения оценивали с помощью тонкослойной хроматографии, масс-спектрометрического, СВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) и/или ЯМР-анализа;

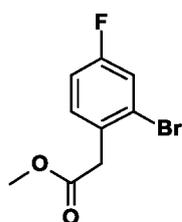
(x) если не указано иное, молекулярные сита, используемые при приготовлении, имели размер 4Å

(xi) используются следующие сокращения:

водн.	водный
Boc	трет-бутоксикарбонил
Brettphos	2-(дициклогексилфосфино)3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-дифенил
CataCXium® A	ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин
конц.	концентрированный
CCl ₄	тетрахлорметан
DCM	дихлорметан
DIBAL	диизобутилалюминий гидрид
DIPEA / DIEA	диизопропилэтиламин
DMAP	диметиламинопиридин
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EPhos	dicyclohexyl(3-изопропоксид-2',4',6'-триизопропил-[1,1'-дифенил]-2-ил)фосфан
EtOAc	этилацетат
ч	час(ы)
HATU	1-[бис(диметиламино)метилден]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
m-CPBA	3-хлорпербензойная кислота
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
MTBE	<i>трет</i> -бутилметиловый эфир
NaHCO ₃	гидрокарбонат натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NIS	<i>N</i> -йодсукцинимид
<i>rac</i> -BINAP	(±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтален

к.т./КТ	комнатная температура
RockPhos	предкатализатор 3 ^{-го} поколения [(2-ди- <i>трет</i> -бутилфосфино-3-метокси-6-метил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) метансульфонат
Ruphos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси- 1,1'-бифенил
насыщ.	насыщенный
SEM	триметилсилилэтоксиметил
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
раств.	раствор
SPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
TEA	триэтиламин
TES	триэтилсилан
TFA	трифторуксусная кислота
TFAA	ангидрид трифторуксусной кислоты
TFA	тетрагидрофуран
THP	тетрагидропиран
Tr	третил
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

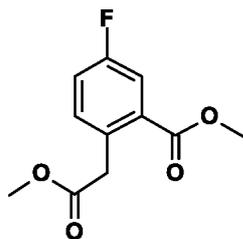
Промежуточный продукт АА: Метил-2-(2-бром-4-фторфенил)ацетат



Тионилхлорид (31,3 мл, 429,1 ммоль) добавляли по каплям в 2-(2-бром-4-фторфенил)уксусную кислоту (CAS № 61150-59-2) (100 г, 429,1 ммоль) в MeOH (400 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов, охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток разделяли между EtOAc (250 мл) и насыщенным NaHCO₃ (200 мл). Органическую фазу промывали водой (100 мл), соляным раствором (100 мл), пропускали через фазоразделительную фильтровальную бумагу, и растворитель удаляли в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (105 г, 99%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) 3,64 (3H, s), 3,83 (2H, s), 7,25 (1H, td), 7,48 (1H, dd), 7,58 (1H, dd); *масса/заряд* МН⁺ не обнаружено.

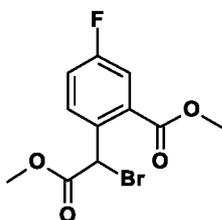
Промежуточное соединение АВ: Метил-5-фтор-2-(2-метокси-2-оксоэтил)бензоат



Метил-2-(2-бром-4-фторфенил)ацетат (45,0 г, 182,14 ммоль) и триэтиламин (27,90 мл, 200,35 ммоль) загружали в стальной сосуд для работы под давлением, содержащий MeOH (300 мл). Вносили [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлоропалладий(II) (комплекс с дихлорметаном) (4,46 г, 5,46 ммоль) и сосуд герметично закрывали. Сосуд продували окисью углерода и затем доводили давление окиси углерода до 7 бар. Сосуд высокого давления нагревали до 100°C и содержимое перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, откачивали и отфильтровывали для удаления катализатора. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток растворяли в EtOAc (250 мл), промывали водой (2 x 200 мл) и соляным раствором (100 мл). Органическую фазу пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (38,40 г, 93%) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) 3,60 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,99 (2H, s), 7,42 – 7,49 (2H, m), 7,66 (1H, ddd); *масса/заряд* МН⁺ 227.

Промежуточное соединение АС: *rac*-метил-2-(1-бром-2-метокси-2-оксоэтил)-5-фторбензоат

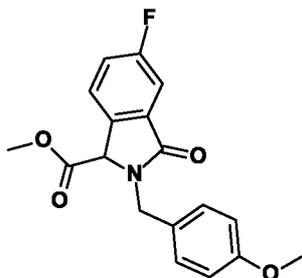


Метил-5-фтор-2-(2-метокси-2-оксоэтил)бензоат (47,0 г, 207,8 ммоль) растворяли в хлороформе (450 мл). Добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (55,5 г, 311 ммоль), затем 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (3,41 г, 20,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 72 часов. Реакционную смесь охлаждали и промывали водой (2 x 250 мл), соляным раствором (100 мл), пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования

от 0 до 40% EtOAc в гептане. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (50,50 г, 80 %) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) 3,71 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,51 (1H, s), 7,56 (1H, td), 7,66 (1H, dd), 7,81 (1H, dd); *масса/заряд* МН⁺ не обнаружено.

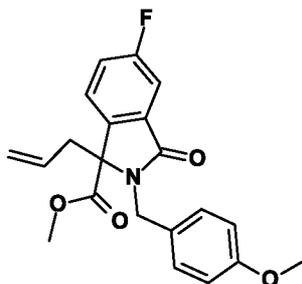
Промежуточное соединение АД: *rac*-метил-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат



4-Метоксибензиламин (23,5 г, 171 ммоль) загружали в колбу с MeCN (300 мл) и добавляли бикарбонат натрия (23,9 г, 285 ммоль). *rac*-Метил-2-(1-бром-2-метокси-2-оксоэтил)-5-фторбензоат (43,5 г, 142 ммоль), растворенный в MeCN (100 мл), медленно добавляли через капельную воронку при нагревании реакционной смеси до 80°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционной смеси давали охладиться, большую часть MeCN удаляли в вакууме, а остаток распределяли между EtOAc (400 мл) и водой (400 мл). Водную фазу повторно экстрагировали, используя EtOAc (100 мл), органические фазы объединяли и промывали соляным раствором (50 мл). Органическую фазу пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (45,3 г, 96%) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) 3,69 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,31 (1H, d), 5,04 (1H, d), 5,18 (1H, s), 6,87 – 6,94 (2H, m), 7,17 – 7,24 (2H, m), 7,50 (1H, ddd), 7,57 (1H, dd), 7,62 (1H, dd); *масса/заряд* МН⁺ 330.

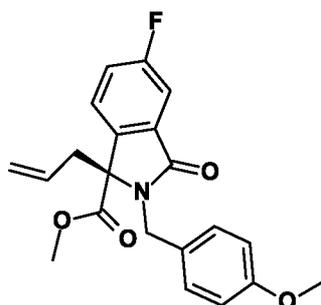
Промежуточное соединение АЕ: *rac*-метил-1-аллил-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат



rac-Метил-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат (24,0 г, 72,9 ммоль), аллилацетат (11,8 мл, 109 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (1,67 г, 1,82 ммоль) и *N,N'*-((1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диил)бис(2-(дифенилфосфанил)бензамид) (2,52 г, 3,64 ммоль) перемешивали в THF (400 мл) при 5°C в атмосфере азота. По каплям добавляли 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (13,7 мл, 109 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 5 минут. THF удаляли в вакууме. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (400 мл) и водой (400 мл), органическую фазу пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз. Растворитель удаляли в вакууме, получая оранжевое масло. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (25,8 г, 96 %) в виде кремового твёрдого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) 3,04 – 3,20 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,52 (1H, d), 4,71 (1H, d), 4,74 – 4,94 (3H, m), 6,82 – 6,96 (2H, m), 7,28 – 7,39 (2H, m), 7,45 – 7,58 (2H, m), 7,63 (1H, dd); *масса/заряд* МН⁺ 370.

Промежуточное соединение AF: Метил-(*S*)-1-аллил-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат

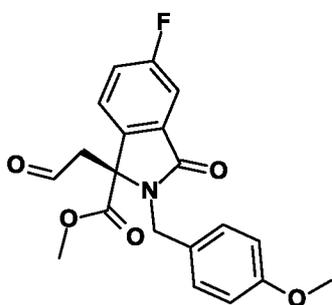


rac-Метил-1-аллил-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат (~70:30 с преобладанием (*S*) энантиомера) (25,8 г, 69,7 ммоль) очищали с помощью СФХ-хроматографии (Колонка: Phenomenex C1, 30 x 250 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 10% IPA + 0,1% DEA / 90% scCO₂, расход: 90 мл/мин, регулятор противодавления (BPR): 120 бар, температура колонки: 40°C, УФ макс. 210 нм). Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (15,1 г, 56%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 30°C) 3,04 – 3,20 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,52 (1H, d), 4,71 (1H, d), 4,74 – 4,94 (3H, m), 6,82 – 6,96 (2H, m), 7,28 – 7,39 (2H, m), 7,45 – 7,58 (2H, m), 7,63 (1H, dd); *масса/заряд* MH^+ 370

(Предполагаемое стереохимическое строение этого промежуточного соединения на основе биологической активности биоактивных соединений, полученных с использованием этого энантиомера промежуточного соединения (по сравнению с другими, полученными из других энантиомеров), а также данные рентгеноструктурного анализа говорят о том, что *S*-энантиомер является более предпочтительным и более активным, чем *R*-энантиомер).

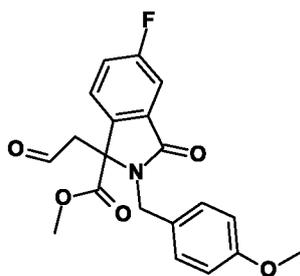
Промежуточное соединение АГ: Метил-(*S*)-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат



В раствор метил-(*S*)-1-аллил-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилата (60,0 г, 162 ммоль) в 1,4-диоксане (800 мл) и воде (200 мл) вносили оксид осмия(VIII) (4%-ный в воде) (5,16 мл, 0,81 ммоль), периодат натрия (87,0 г, 406 ммоль) и 2,6-диметилпиридин (37,8 мл, 324 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 часов. Реакционную смесь отфильтровывали для удаления солей и промывали, используя DCM (500 мл). Фильтрат помещали в разделительную воронку с водой (500 мл) и разделяли. Водную фазу повторно экстрагировали, используя DCM (300 мл), органические фазы объединяли, пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (50,1 г, 83 %) в виде белого кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 30°C) 3,40 (3H, s), 3,42 – 3,56 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,58 (1H, d), 4,74 (1H, d), 6,80 – 6,92 (2H, m), 7,19 – 7,27 (2H, m), 7,52 (1H, ddd), 7,60 (1H, dd), 7,69 (1H, dd), 9,07 (1H, t); *масса/заряд* MH^+ 372.

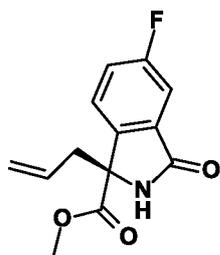
Промежуточное соединение АН: *rac*-метил-5-фтор-2-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат



Название составлено по методу, использовавшемуся для **промежуточного соединения AG: Метил-(S)-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат** с использованием **промежуточного соединения AE: *rac*-метил-(R)-1-аллил-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилата.**

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 3,06 – 3,15 (1H, m), 3,19 – 3,29 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,46 (1H, d), 5,11 (1H, d), 6,78 – 6,87 (2H, m), 7,18 – 7,25 (2H, m), 7,25 – 7,34 (1H, m), 7,44 – 7,52 (1H, m), 7,57 – 7,64 (1H, m), 9,06 (1H, t)

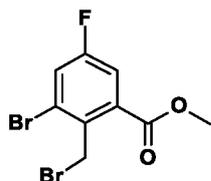
Промежуточное соединение AI: Метил-(S)-1-аллил-5-фтор-3-оксоизоиндолин-1-



Метил-(S)-1-аллил-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат (20,0 г, 54,1 ммоль) загружали в колбу с MeCN (200 мл) и водой (100 мл). Вносили нитрат аммония церия(IV) (74,2 г, 135 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут. MeCN удаляли в вакууме и реакционную смесь распределяли между DCM (400 мл) и водой (250 мл). Водную фазу экстрагировали, используя DCM (200 мл). Органические фазы объединяли, промывали соляным раствором (100 мл), пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (12,5 г, 93 %) в виде кремового кристаллического твёрдого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 27°C) 2,79 (1H, dd), 2,94 (1H, dd), 3,68 (3H, s), 4,93 – 5,15 (2H, m), 5,35 – 5,57 (1H, m), 7,37 – 7,46 (1H, m), 7,50 (1H, ddd), 7,63 – 7,79 (1H, m), 9,32 (1H, s); *масса/заряд* MH^+ 250.

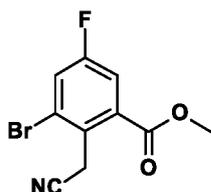
Промежуточное соединение AJ: Метил-3-бром-2-(бромметил)-5-фторбензоат



2,2'-Азобис(2-метилпропионитрил) (1,66 г, 10,1 ммоль) добавляли одной порцией к метил-3-бром-5-фтор-2-метилбензоату (CAS № 1187318-53-1) (25,0 г, 101 ммоль) и NBS (18,9 г, 106 ммоль) в CCl₄ (400 мл) под азотом при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 4% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (28,0 г, 85 %) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30°C) 3,98 (3H, s), 5,12 (2H, s), 7,51 – 7,58 (1H, m), 7,61 – 7,68 (1H, m); *масса/заряд* МН⁺ отсутствует масса иона.

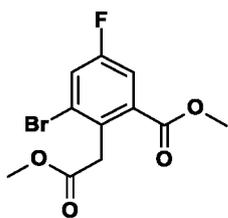
Промежуточное соединение АК: Метил 3-бром-2-(цианометил)-5-фторбензоат



Триметилсилил цианид (19,7 мл, 147 ммоль) по каплям добавляли к метил-3-бром-2-(бромметил)-5-фторбензоату (24,0 г, 73,6 ммоль) и карбонату калия (20,4 г, 147 ммоль) в MeCN (200 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов, а затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 200 мл). Органическую фазу сушили над MgSO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (16,5 г, 82%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 4,00 (3H, s), 4,36 (2H, s), 7,57 – 7,64 (1H, m), 7,72 – 7,79 (1H, m); *масса/заряд* МН⁺ 272.

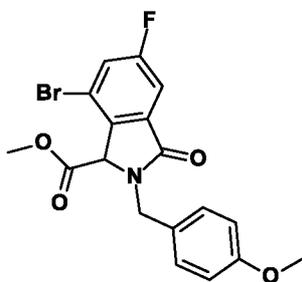
Промежуточное соединение AL: Метил-3-бром-5-фтор-2-(2-метокси-2-оксоэтил)бензоат



Концентрированную серную кислоту (3,33 мл, 62,5 ммоль) по каплям добавляли к метил-3-бром-2-(цианометил)-5-фторбензоату (17,0 г, 62,5 ммоль) в MeOH (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 5 дней, охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток выливали на лед (200 мл), подщелачивали гидроксидом аммония (28-30%-ным в воде) и экстрагировали, используя EtOAc (3 x 150 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (15,0 г, 79 %) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 3,74 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,28 (2H, s), 7,52 – 7,59 (1H, m), 7,65 – 7,73 (1H, m); *масса/заряд* МН⁺ 305.

Промежуточное соединение АМ: *rac*-метил-7-бром-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат

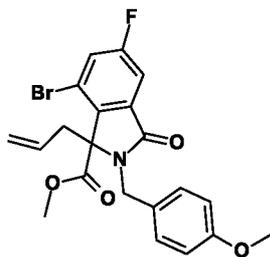


2,2'-Азобис (2-метилпропионитрил) (1,82 г, 11,1 ммоль) одной порцией добавляли к метил-3-бром-5-фтор-2-(2-метокси-2-оксоэтил)бензоату (11,3 г, 37,0 ммоль) и NBS (7,25 г, 40,7 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (150 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 дней, охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 5% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Фракции упаривали досуха, получая *rac*-метил-3-бром-2-(1-бром-2-метокси-2-оксоэтил)-5-фторбензоат (12,0 г, 84%) в виде бесцветной жидкости. Бикарбонат натрия (10,5 г, 125 ммоль) вносили одной порцией в *rac*-метил-3-бром-2-(1-бром-2-метокси-2-оксоэтил)-5-фторбензоат (12,0 г, 31,3 ммоль) и 4-метоксибензиламин (2,14 г, 15,6 ммоль) в MeCN (100 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 80°C

в течение 16 часов и охлаждали до к.т. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (2,56 г, 20 %) в виде бесцветной смолы.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 3,67 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,26 (1H, d), 4,87 (1H, s), 5,12 (1H, d), 6,89 (2H, d), 7,27 (2H, d), 7,44 (1H, dd), 7,57 (1H, dd); *масса/заряд* MH^+ 408.

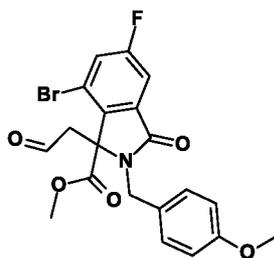
Промежуточное соединение AN: *rac*-метил-1-аллил-7-бром-5-фтор-2-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксо-изоиндолин-1-карбоксилат



3-Бромпроп-1-ен (4,03 г, 33,29 ммоль) добавляли в метил-*rac*-метил-7-бром-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилату (4,53 г, 11,10 ммоль) и карбонату цезия (10,9 г, 33,3 ммоль) в DMF (55 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционной смеси давали охладиться и разделяли между EtOAc (250 мл) и водой (250 мл). Органическую фазу промывали водой (2 x 100 мл), соляным раствором (100 мл), сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (4,17 г, 84%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) 3,09 (с, 2H), 3,25 – 3,41 (м, 3H), 3,73 (d, 3H), 4,34 (d, 1H), 4,75 – 5,12 (м, 4H), 6,83 – 6,92 (м, 2H), 7,17 – 7,29 (м, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H); *масса/заряд* MH^+ 448.

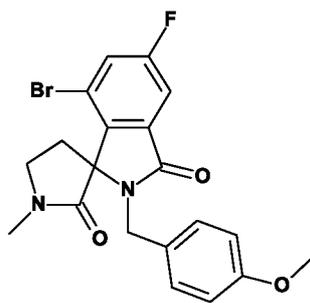
Промежуточное соединение АО: *rac*-метил-7-бром-5-фтор-2-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат



Дигидрат осмата(VI) калия (0,07 г, 0,19 ммоль) добавляли в гас-метил-1-аллил-7-бром-5-фтор-2-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксо-изоиндолин-1-карбоксилат (4,17 г, 9,30 ммоль), 2,6-лутидин (1,99 г, 18,6 ммоль) и периодат натрия (5,97 г, 27,9 ммоль) в диоксане (90 мл) и воде (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (3,31 г, 79%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 3,12 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,73 – 3,78 (2H, m), 4,41 (1H, d), 4,88 (1H, d), 6,83 – 6,91 (2H, m), 7,18 – 7,25 (2H, m), 7,69 – 7,76 (1H, m), 7,85 – 7,93 (1H, m), 9,16 (1H, d); *масса/заряд* MH^+ 450.

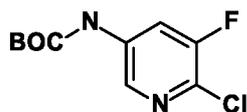
Промежуточное соединение AP: *rac*-4-бром-6-фтор-2-[(4-метоксифенил)метил]-1'-метил-спиро[изоиндолин-3,3'-пирролидин]-1,2'-дион



Ацетат натрия (2,58 г, 31,5 ммоль) добавляли в гидрохлорид метиламина (1,06 г, 15,7 ммоль) и *rac*-метил-7-бром-5-фтор-2-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат (3,54 г, 7,86 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (70 мл) при к.т. Через 1 час добавляли триацетоксиборогидрид натрия (5,00 г, 23,59 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов и давали охладиться до к.т. Реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (200 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 70% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (1,20 г, 35%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 2,16 – 2,29 (1H, m), 2,51 (1H, d), 2,71 (3H, s), 3,56 (2H, t), 3,73 (3H, s), 4,45 (1H, d), 4,62 (1H, d), 6,83 – 6,91 (2H, m), 7,20 – 7,29 (2H, m), 7,65 (1H, dd), 7,87 (1H, dd); *масса/заряд* MH^+ 433

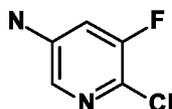
Промежуточное соединение AQ: *трет*-Бутил-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)карбамат



К 5-бром-2-хлор-3-фторопиридину (100 г, 475,22 ммоль) в диоксане (1 л) добавляли *трет*-бутилкарбамат (61,20 г, 522,74 ммоль) и карбонат цезия (310,00 г, 950,43 ммоль). Раствор дегазировали в вакууме и продували инертным азотом в течение 5 минут, а затем вносили трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (13,06 г, 14,26 ммоль) и (9,9-диметил-9*H*-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (Xantphos) (11,00 г, 19,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в атмосфере азота в течение 16 часов, а затем охлаждали до к.т. Твердое вещество отфильтровывали и промывали избытком диоксана. Растворитель удаляли под вакуумом, получая сырую смесь (179 г, 153%) в виде темно-оранжевой смолы, которая затвердела при стоянии. Неочищенную смолы использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) 1,49 (9H, s), 7,98 (1H, dd), 8,29 (1H, d), 9,98 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 247.

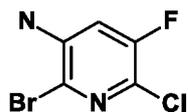
Промежуточное соединение AR: 6-хлор-5-фторпиридин-3-амин



4М HCl в 1,4-диоксане (137 мл, 547,3 ммоль) добавляли за одну порцию в раствор *трет*-бутила (6-хлор-5-фторопиридин-3-ил)карбамата (36 г, 109,5 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при 20°C. Полученную суспензию перемешивали при 20°C в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли водой (250 мл) и EtOAc (100 мл). Органическую фазу отделяли и экстрагировали, используя 2М HCl (3 x 100 мл) до тех пор, пока в органической фазе продукта не осталось. Объединенные водные фазы перемешивали и охлаждали до 0°C на ледяной бане. Реакционную смесь подщелачивали до pH14, используя 50%-ным раствором NaOH. Затем реакционную смесь экстрагировали, используя EtOAc (2 x 250 мл), объединенные органические фазы промывали насыщенным соляным раствором (50 мл), сушили над MgSO₄, отфильтровали и растворитель удаляли в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (12,4 г, 77%) в виде коричневого твердого вещества. Сразу использовали без дальнейшей очистки на следующей стадии.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 27°C) 3,88 (с, 2H), 6,80 (dd, J = 9,6, 2,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 2,5 Гц, 1H).

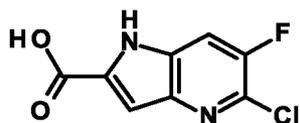
Промежуточное соединение AS 2-Бром-6-хлор-5-фторпиридин-3-амин



6-Хлор-5-фторпиридин-3-амин (56,8 г, 379,3 ммоль) в MeCN (250 мл) охлаждали до 5°C и в течение 15 минут добавляли раствор NBS (67,50 г, 379,3 ммоль) в MeCN (500 мл). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 45 минут. Добавляли воду (2 л), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (400 мл). Твёрдое вещество сушили под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (76 г, 89 %) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 30°C) 6,01 (2H, s), 7,12 (1H, d); *масса/заряд* MH^+ 225

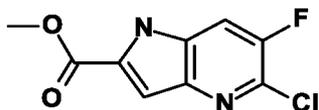
Промежуточное соединение AT: 5-Хлор-6-фтор-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота



Ацетат палладия (3,35 г, 14,93 ммоль), трифенилфосфин (3,92 г, 14,93 ммоль), 2-бром-6-хлор-5-фторпиридин-3-амин (18,0 г, 74,65 ммоль) и пировиноградную кислоту (15,57 мл, 224 ммоль) загружали в колбу с 1,4-диоксаном (88 мл). Добавляли триэтиламин (45,80 мл, 328,5 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2,5 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали, чтобы удалить нежелательные твердые частицы. Фильтрат разбавляли, используя 2M NaOH (200 мл), и добавляли МТВЕ (200 мл). Затем реакционную смесь энергично перемешивали и разделяли. Органическую фазу промывали, используя 2M NaOH (100 мл). Объединенные щелочные водные фазы осторожно подкисляли концентрированным HCl (водным), и выпал коричневый твердый осадок, который собирали фильтрованием и сушили. Темно-коричневое твердое вещество суспендировали в MeOH (90 мл) и перемешивали в течение 2 часов при к.т. Твёрдое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (14,60 г, 91%) в виде бежевого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 30°C) 7,16 (1H, dd), 7,84 (1H, dd), 12,36 (1H, s), 13,46 (1H, s); *масса/заряд* MH^+ 214.

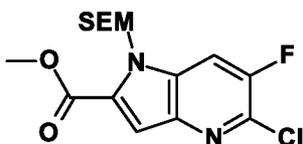
Промежуточное соединение AU: Метил-5-хлор-6-фтор-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат



Серную кислоту (3,08 мл, 57,83 ммоль) осторожно добавляли в 5-хлор-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновую кислоту (14,60 г, 57,83 ммоль) в MeOH (113 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 часов. Реакционной смеси давали охладиться и растворитель удаляли в вакууме. Насыщенный NaHCO₃ (400 мл) осторожно добавляли в остаток, и получившийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (14,20 г, 107%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) 3,91 (3H, s), 7,24 (1H, dd), 7,88 (1H, dd), 12,56 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 229

Промежуточное соединение AV: Метил-5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат



Бис(триметилсилил)амид калия (1М в THF) (101 мл, 100,9 ммоль) добавляли по каплям за 15 минут в раствор метил-5-хлор-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (21,74 г, 77,60 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилана (18,83 мл, 100,9 ммоль) в THF (419 мл) при 5 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 30 минут. Добавляли бис(триметилсилил)амид калия (1М в THF) (15,52 мл, 15,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 30 минут. Добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (1,88 мл, 10,09 ммоль) и перемешивали при 5°C в течение следующих 15 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (400 мл) и разбавляли, используя EtOAc (400 мл). Водную фазу повторно экстрагировали, используя EtOAc (250 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный материал суспендировали в гептане (450 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Ненужное вещество отфильтровывали и промывали гептаном (50 мл). Растворитель удаляли в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (32,50 г, 117 %) в виде коричневой смолы, которая затвердевает при стоянии. Смолу использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) -0,13 (9H, s), 0,70 – 0,80 (2H, m), 3,38 – 3,51 (2H, m), 3,89 (3H, s), 5,95 (2H, s), 7,41 (1H, d), 8,40 – 8,54 (1H, m); *масса/заряд* МН⁺ 359

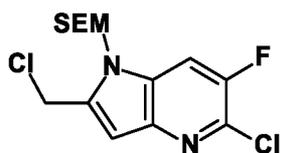
Промежуточное соединение AW: (5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метанол



Гидрид диизобутилалюминия (1М в толуоле) (170 мл, 170,42 ммоль) добавляли в раствор метил-5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (27,80 г, 77,47 ммоль) в DCM (333 мл) при 5°C в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут. Реакционную смесь осторожно выливали в 2М NaOH (500 мл), разбавляли, используя DCM (500 мл), и перемешивали в течение 1 часа. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали, используя DCM (2 x 200 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гептане. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (17,60 г, 68 %) в виде бледно-оранжевого масла, затвердевшего при стоянии.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) -0,10 (9H, s), 0,75 – 0,83 (2H, m), 3,36 – 3,56 (2H, m), 4,72 (2H, d), 5,50 (1H, t), 5,60 (2H, s), 6,57 (1H, d), 8,24 (1H, dd); *масса/заряд* МН⁺ 331

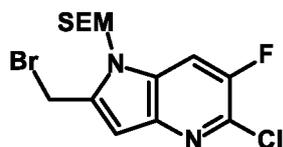
Промежуточное соединение AX: 5-хлор-2-(хлорметил)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин



Тионилхлорид (13,2 мл, 181,4 ммоль) по каплям добавляли в (5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метанол (20,0 г, 60,45 ммоль) в DCM (200 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Затем медленно добавляли насыщенный NaHCO₃ (500 мл). После прекращения газовой выделения фазы разделяли и водную фазу повторно экстрагировали, используя DCM (300 мл). Органические фазы объединяли, промывали соляным раствором (200 мл), пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (19,2 г, 91 %) в виде коричневого кристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 27°C) -0,10 (9H, s), 0,75 – 0,9 (2H, m), 3,43 – 3,53 (2H, m), 5,07 (2H, s), 5,66 (2H, s), 6,7 – 6,9 (1H, m), 8,32 (1H, dd); *масса/заряд* МН⁺ 349

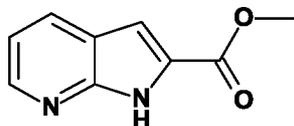
Промежуточное соединение АУ: 5-хлор-2-(бромметил)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин



Трибромид фосфора (2,57 мл, 27,20 ммоль) вносили в (5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метанол (3,00 г, 9,07 ммоль) в THF (30 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (150 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (3 x 125 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (3,00 г, 84%) в виде бледно-желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) -0,02 (9H, s), 0,84 – 1,01 (2H, m), 3,44 – 3,61 (2H, m), 4,74 (2H, s), 5,58 (2H, s), 6,73 – 6,79 (1H, m), 7,51 – 7,63 (1H, m); *масса/заряд* МН⁺ 395.

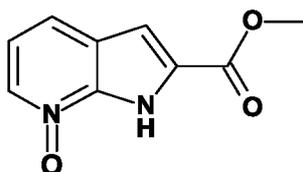
Промежуточное соединение AZ: Метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат



Тионилхлорид (11,25 мл, 154,2 ммоль) по каплям добавляли в 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновую кислоту (CAS № 136818-50-3) (25,0 г, 154,2 ммоль) в метаноле (200 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали, растворитель удаляли в вакууме. Остаток перетирали с насыщенным NaHCO₃ (250 мл). Получившийся осадок отфильтровывали, промывали водой (2 x 200 мл), затем промывали эфиром (200 мл) и сушили под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (24,3 г, 90%) в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) 3,89 (3H, s), 7,12 – 7,22 (2H, m), 8,12 (1H, dd), 8,42 (1H, dd), 12,48 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 177

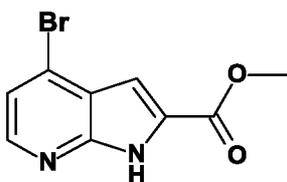
Промежуточное соединение ВА: 2-(метоксикарбонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин 7-оксид



Метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (24,30 г, 137,93 ммоль) суспендировали в диэтиловом эфире (500 мл). Вносили 3-хлорпероксибензойную кислоту (61,80 г, 275,86 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 часов. Растворитель удаляли в вакууме, а твердое вещество перетирали с насыщенным NaHCO_3 (200 мл). Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили, получая указанное в заголовке соединение (20,23 г, 76 %) в виде твёрдого вещества кремового цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 30°C) 3,87 (3H, s), 7,16 (1H, dd), 7,30 (1H, s), 7,75 (1H, dd), 8,31 (1H, dd) (NH не виден под сигналом от воды); *масса/заряд* MH^+ 193.

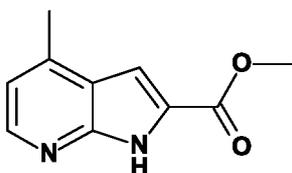
Промежуточное соединение ВВ: Метил-4-бром-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат



2-(Метоксикарбонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-7-оксид (20,0 г, 104,1 ммоль) и тетрабутиламмоний бромид (50,3 г, 156,1 ммоль) загружали в колбу с 1,2-диметоксиэтаном (75 мл) и охлаждали до 0°C. Метанесульфоновый ангидрид (36,30 г, 208,1 ммоль) медленно добавляли и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 часов. Растворитель удаляли в вакууме, остаток охлаждали на льду и гасили/растирали в насыщенном NaHCO_3 (40 мл). Твёрдое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили, получая указанное в заголовке соединение (22,80 г, 86 %) в виде оранжевого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 30°C) 3,91 (3H, s), 7,07 (1H, d), 7,48 (1H, d), 8,29 (1H, d), 12,95 (1H, s); *масса/заряд* MH^+ 255

Промежуточное соединение ВС: Метил-4-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат

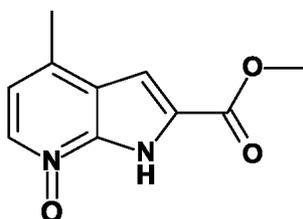


Метил-4-бром-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (10,0 г, 39,2 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (16,44 мл, 117,6 ммоль) и фосфат калия (16,64 г,

78,41 ммоль) загружали в колбу с диоксаном (100 мл). Добавляли Pd 118 (0,64 г, 0,98 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 часов. Реакционной смеси дали охладиться, твердое вещество отфильтровывали и промывали, используя EtOAc (2 x 100 мл). Фильтрующие элементы были объединены, а растворители удаляли в вакууме. Остаток растирали в EtOAc (100 мл), затем твердое вещество отфильтровывали, промывали небольшим количеством EtOAc (20 мл) и сушили, получая указанное в заголовке соединение (5,58 г, 74%) в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) 2,48 – 2,51 (3H, m), 3,83 (3H, s), 6,92 (1H, dd), 7,20 (1H, s), 8,22 (1H, d), 12,34 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 191

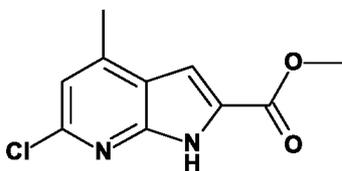
Промежуточное соединение ВD: 2-(метоксикарбонил)-4-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-7-оксид



Метил-4-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (5,05 г, 26,55 ммоль) суспендировали в диэтиловом эфире (100 мл). Вносили 3-хлорпероксибензойную кислоту (11,90 г, 53,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Растворитель удаляли в вакууме, а твердое вещество перетирали с насыщенным NaHCO₃ (50 мл). Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали, получая указанное в заголовке соединение (4,64 г, 85 %) в виде кремового твёрдого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) 2,57 (3H, s), 3,92 (3H, s), 7,03 (1H, dd), 7,41 (1H, s), 8,19 – 8,37 (1H, m) (NH не виден под сигналом от воды); *масса/заряд* МН⁺ 207

Промежуточное соединение ВE: Метил-6-хлор-4-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат

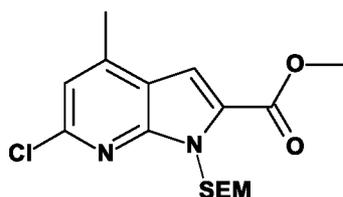


2-(Метоксикарбонил)-4-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин 7-оксид (4,35 г, 21,10 ммоль) суспендировали в THF (80 мл) и добавляли бис(триметилсилил)амин (4,42 мл, 21,10 ммоль). По каплям добавляли 2,2,2-трихлорацетилхлорид (5,65 мл, 50,63 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (200 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл). Органическую фазу

пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (5,50 г, 116 %) в виде белого твердого вещества, содержащего 50% примеси трихлорацетамида. Неочищенное соединение использовали без дальнейшей очистки в следующей реакции.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) 2,55 (3H, d), 3,89 (3H, s), 7,08 (1H, d), 7,30 (1H, d), 12,66 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 225.

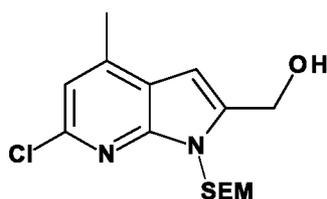
Промежуточное соединение ВФ: Метил 6-хлор-4-метил-1-((2-триметилсилил)этоксил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат



Метил 6-хлор-4-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат (5,00 г, 22,26 ммоль) загружали в колбу с DMF (25 мл). Добавляли гидрид натрия (60%-ный в минеральном масле) (1,33 г, 33,39 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 минут. Затем добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (5,12 мл, 28,93 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (150 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу промывали водой (3 x 100 мл), соляным раствором (100 мл), пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (4,80 г, 60 %) в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось при стоянии.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) -0,14 (9H, s), 0,75 – 0,82 (2H, m), 2,57 (3H, d), 3,41 – 3,49 (2H, m), 3,88 (3H, s), 5,92 (2H, s), 7,19 (1H, d), 7,49 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ не обнаружен.

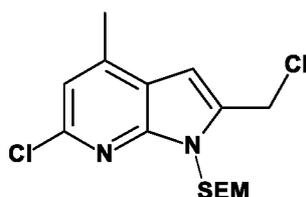
Промежуточное соединение ВГ: (6-Хлор-4-метил-1-((2-триметилсилил)этоксил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метанол



Диизобутилалюминий гидрид 1М в толуоле (29,8 мл, 29,75 ммоль) добавляли по каплям в перемешиваемый раствор метил-6-хлор-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилата (4,80 г, 13,52 ммоль) в DCM (100 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, а затем разделяли между 2М NaOH (50 мл) и DCM (100 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали, используя DCM (100 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фазоразделительную фильтровальную бумагу и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гептане. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (3,30 г, 74%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) -0,11 (9H, s), 0,83 (2H, dd), 2,49 (3H, d), 3,42 – 3,51 (2H, m), 4,65 – 4,75 (2H, m), 5,38 (1H, t), 5,62 (2H, s), 6,55 (1H, s), 7,02 (1H, d); *масса/заряд* MH⁺ 327.

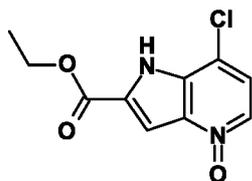
Промежуточное соединение ВН: 6-Хлор-2-(хлорметил)-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин



Тионилхлорид (0,67 мл, 9,18 ммоль) по каплям добавляли в (6-хлор-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метанол (1,00 г, 3,06 ммоль) в DCM (20 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO₃, органическую фазу пропускали через разделитель фаз и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,71 г, 67 %) в виде бледно-желтого масла, которое медленно кристаллизовалось с образованием кремового твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) -0,11 (9H, s), 0,83 – 0,87 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,46 – 3,54 (2H, m), 5,04 (2H, s), 5,67 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,09 (1H, d).

Промежуточное соединение VI: 7-Хлор-2-(этоксикарбонил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-4-оксид



3-хлорпероксибензойную кислоту (5,76 г, 33,39 ммоль) добавляли в этил 7-хлор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат (5,00 г, 22,26 ммоль) в DCM (120 мл) за 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли, используя DCM (50 мл), промывали насыщенным Na₂SO₃ (100 мл), насыщенным NaHCO₃ (100 мл) и насыщенным соляным раствором (100 мл). Растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (5,27 г, 98%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1,43 (3H, t), 4,41 – 4,51 (2H, m), 7,20 (1H, d), 7,61 (1H, s), 8,19 (1H, d), 9,94 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 241

Промежуточное соединение ВJ: Этил-5-бром-7-хлор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат



Фосфорилтрибромид (12,56 г, 43,80 ммоль) добавляли в 7-хлор-2-(этоксикарбонил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-4-оксид (5,27 г, 21,90 ммоль) в THF (160 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным NaHCO₃ и разбавляли, используя EtOAc (100 мл) и воду (100 мл). Водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (2 x 100 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 25% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (4,20 г, 63%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) 1,34 (3H, t), 2,52 (1H, s), 4,31 – 4,44 (2H, m), 7,27 (1H, d), 7,69 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 303

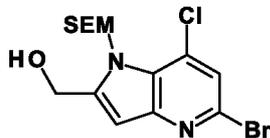
Промежуточное соединение ВК: Этил-5-бром-7-хлор-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат



Гидрид натрия (60%-ный в минеральном масле) (0,719 г, 17,99 ммоль) вносили в этил-5-бром-7-хлор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат (4,20 г, 13,84 ммоль) в THF (70 мл) при 0°C за 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Добавляли (2-(хлорометокси)этил)триметилсилан (0,60 мл, 3,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 12% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (5,40 г, 90 %) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) -0,16 (9H, s), 0,74 (2H, t), 1,34 (3H, t), 3,37 – 3,49 (2H, m), 4,30 – 4,46 (2H, m), 6,19 (2H, s), 7,42 (1H, s), 7,77 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 433.

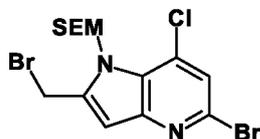
Промежуточное соединение BL: (5-бром-7-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метанол



Диизобутилалюминий гидрид (1М в толуоле) (20,75 мл, 20,75 ммоль) вносили в этил-5-бром-7-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат (3,00 г, 6,92 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором сегнетовой соли (тетрагидрат тартрата калия-натрия) (15 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (3 x 20 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (2,60 г, 96%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) -0,12 (9H, s), 0,78 (2H, t), 3,51 (2H, t), 4,74 (2H, d), 5,76 (2H, s), 6,58 – 6,66 (1H, m), 7,47 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 391.

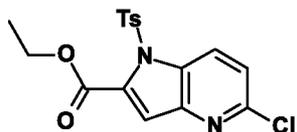
Промежуточное соединение BM: 5-Бром-2-(бромметил)-7-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин



Трибромид фосфора (0,65 мл, 6,89 ммоль) по каплям добавляли в (5-бром-7-хлор-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метанол (2,25 г, 5,74 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (3 x 25 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 10% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (2,15 г, 82 %) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) -0,12 (9H, s), 0,72 – 0,85 (2H, m), 3,54 (2H, t), 5,01 (2H, s), 5,80 (2H, s), 6,91 (1H, s), 7,55 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 455.

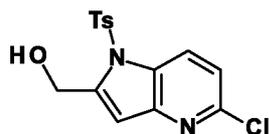
Промежуточное соединение ВN: Этил-5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат



Гидрид натрия (60% в минеральном масле) (0,21 г, 5,34 ммоль) вносили в этил-5-хлор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат (1,00 г, 4,45 ммоль) в DMF (12 мл) при 0°C. Через 30 минут добавляли 4-толуолсульфонилхлорид (1,02 г, 5,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили, используя NH₄Cl, и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,90 г, 53%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 1,33 (3H, t), 2,38 (3H, s), 4,30 – 4,46 (2H, m), 7,42 – 7,53 (3H, m), 7,58 (1H, d), 7,91 – 8,02 (2H, m), 8,47 – 8,56 (1H, m); *масса/заряд* МН⁺ 379

Промежуточное соединение ВО: (5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метанол

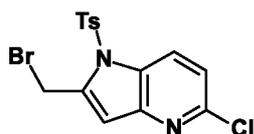


Этил-5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат (0,90 г, 2,38 ммоль) добавляли в гидрид диизобутилалюминия (1М в толуоле) (7,13 мл, 7,13 ммоль) в THF (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 часов. Реакционную смесь

гасили насыщенным соляным раствором (100 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (3 x 50 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (0,78 г, 97%) в виде белого твёрдого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 2,34 (3H, s), 4,90 (2H, d), 5,75 (1H, t), 6,78 – 6,85 (1H, m), 7,34 – 7,46 (3H, m), 7,83 – 7,94 (2H, m), 8,37 – 8,46 (1H, m); *масса/заряд* MH⁺ 337.

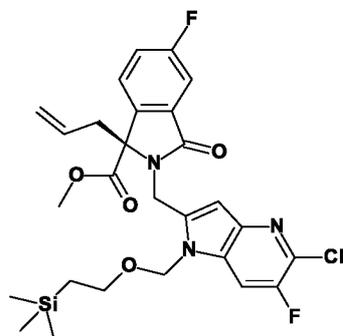
Промежуточное соединение ВР: 2-(Бромметил)-5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин



Трибромид фосфора (0,33 мл, 3,47 ммоль) вносили в (5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метанол (780 мг, 2,32 ммоль) в THF (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в насыщенный NaHCO₃ (25 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (3 x 15 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 20% петролейного эфира в EtOAc. Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,76 г, 82%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 2,34 (3H, s), 5,19 (2H, s), 7,21 (1H, d), 7,35 – 7,44 (2H, m), 7,47 (1H, d), 7,86 – 7,97 (2H, m), 8,37 – 8,50 (1H, m); *масса/заряд* MH⁺ 399

Промежуточное соединение ВQ: Метил-(S)-1-аллил-2-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат

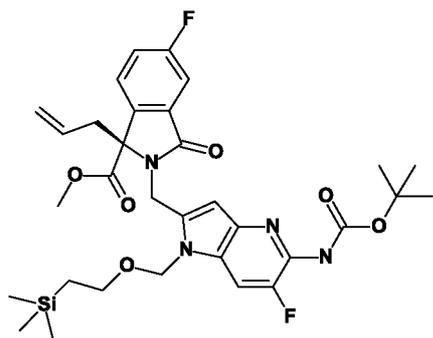


Метил-(S)-1-аллил-5-фтор-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат (11,80 г, 47,34 ммоль) и 5-хлор-2-(хлорметил)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин (16,9 г, 48,3 ммоль) помещали в сухую колбу с сухим DMF (60 мл). Вносили карбонат цезия (38,60 г, 118,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в

течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между водой (300 мл) и EtOAc (300 мл). Водную фазу повторно экстрагировали, используя EtOAc (200 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой (3 x 200 мл), соляным раствором (200 мл), пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (22,2 г, 83%) в виде жёлтой смолы, которая медленно затвердевала/кристаллизовалась в получении жёлтого твёрдого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 27°C) -0,09 (9H, s), 0,79 – 0,88 (2H, m), 3,03 (3H, s), 3,16 – 3,29 (2H, m), 3,46 – 3,60 (2H, m), 4,73 (1H, d), 4,89 (1H, dd), 4,94 – 5,10 (2H, m), 5,26 (1H, d), 5,59 (1H, d), 5,68 (1H, d), 6,76 (1H, s), 7,49 – 7,56 (1H, m), 7,58 – 7,68 (2H, m), 8,25 (1H, dd); *масса/заряд* MH^+ 562

Промежуточное соединение BR: Метил-(*S*)-1-аллил-2-((5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат

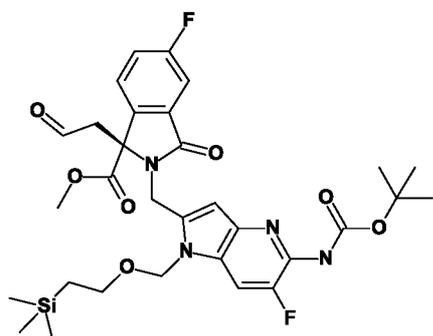


Метил-(*S*)-1-аллил-2-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат (15 г, 26,69 ммоль), карбонат цезия (21,74 г, 66,72 ммоль), BrettPhos Pd G3 (2,42 г, 2,67 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (1,43 г, 2,67 ммоль) и *трет*-бутилкарбамат (6,25 г, 53,37 ммоль) загружали в колбу с дегазированным 2-метилтетрагидрофураном (150 мл). Азот барботировали через реакционную смесь в течение 10 минут, а затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (2 x 300 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соляным раствором (200 мл), пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в

гептане. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (11,68 г, 68%) в виде бледно-желтой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 27°C) -0,08 (9H, s), 0,82 – 0,86 (2H, m), 1,42 (9H, s), 2,99 (3H, s), 3,15 – 3,30 (2H, m), 3,52 (2H, dtd), 4,71 (1H, d), 4,88 (1H, dd), 4,94 – 5,10 (2H, m), 5,26 (1H, d), 5,55 (1H, d), 5,64 (1H, d), 6,69 (1H, s), 7,46 – 7,56 (1H, m), 7,57 – 7,66 (2H, m), 7,99 (1H, d), 9,18 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 643

Промежуточное соединение BS: Метил-(*S*)-2-((5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат карбоксилат



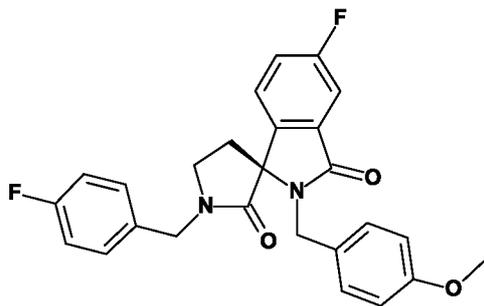
В раствор метил-(*S*)-1-аллил-2-((5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилата (11,50 г, 17,89 ммоль) в 1,4-диоксане (240 мл) и воде (60 мл) вносили оксид осмия(VIII) (4%-ный в воде) (1,14 мл, 0,18 ммоль), периодат натрия (9,57 г, 44,73 ммоль) и 2,6-диметилпиридин (4,17 мл, 35,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 часов. Реакционную смесь распределяли между DCM (200 мл) и водой (100 мл). Водную фазу повторно экстрагировали, используя DCM (100 мл), органические фазы объединяли, пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (8,70 г, 75%) в виде бежевой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 27°C) -0,07 (9H, s), 0,82 (2H, ddd), 1,42 (9H, s), 3,25 (3H, s), 3,46 – 3,54 (2H, m), 3,67 (2H, s), 4,92 (1H, d), 5,06 (1H, d), 5,52 (1H, d), 5,61 (1H, d), 6,57 (1H, s), 7,48 – 7,57 (1H, m), 7,64 (1H, dd), 7,68 (1H, dd), 8,00 (1H, d), 9,16 (1H, s), 9,25 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 645

(Общий способ А):

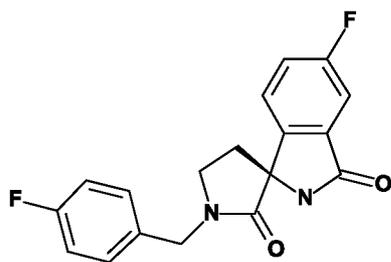
Пример 1: (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3'-дион

Стадия 1; (S)-5-фтор-1'-(4-фторбензил)-2-(4-метоксибензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



Метил-(S)-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат (45 г, 121,2 ммоль) и 4-фторобензиламин (22,75 г, 181,8 ммоль) помещали в колбу с 1,2-дихлорэтаном (600 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь поместили в ледяную баню и добавили уксусную кислоту (13,87 мл, 242,4 ммоль), а затем триацетоксиборгидрид натрия (51,4 г, 242,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 часов. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью 2М NaOH, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали, используя DCM (2 x 200 мл). Объединенные органические фазы пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла. В следующей реакции использовали неочищенным, принимая выход за 100%. *Масса/заряд* МН⁺ 449

Стадия 2; (S)-5-фтор-1'-(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

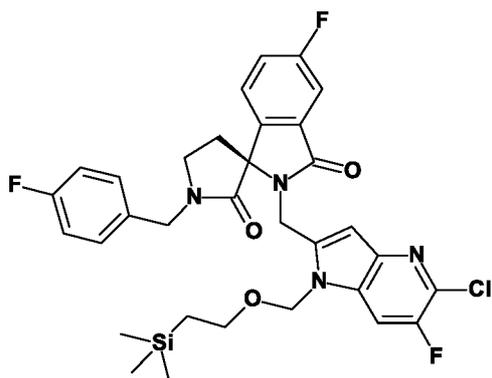


(S)-5-фтор-1'-(4-фторобензил)-2-(4-метоксибензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (54,30 г, 121,08 ммоль) загружали в колбу с MeCN (500 мл) и водой (250 мл). Вносили нитрат аммония церия(IV) (199,0 г, 363,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь разделяли между DCM (500 мл) и водой (500 мл). Органическую фазу промывали водой (200 мл), соляным раствором (200 мл), пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100 % (10% MeOH в EtOAc)

в гептане. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (30,50 г, 77%) в виде кремового твёрдого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) 2,37 – 2,44 (1H, m), 2,45 – 2,49 (1H, m), 3,48 (1H, ddd), 3,60 (1H, dt), 4,49 (2H, s), 7,19 – 7,25 (2H, m), 7,32 – 7,37 (2H, m), 7,46 (3H, d), 9,11 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 329

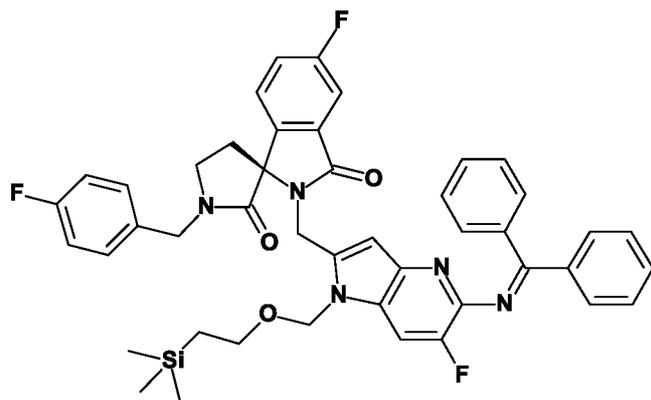
Стадия 3; (*S*)-2-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



(*S*)-5-Фтор-1'-(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (27 г, 82,24 ммоль) и 5-хлор-2-(хлорметил)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин (30,20 г, 86,35 ммоль) загружали в сухую колбу с DMF (120 мл). Вносили карбонат цезия (67,00 г, 205,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь распределяли между водой (500 мл) и EtOAc (500 мл) и водную фазу повторно экстрагировали, используя EtOAc (250 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой (3 x 250 мл), соляным раствором (200 мл), пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растирали в диэтиловом эфире (200 мл) и полученное твёрдое вещество отфильтровывали, промывали эфиром и сушили, получая указанное в заголовке соединение (42,20 г, 80%) в виде кремового твёрдого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) -0,13 (9H, s), 0,55 – 0,80 (2H, m), 2,32 – 2,41 (1H, m), 2,52 (1H, d), 3,30 – 3,38 (1H, m), 3,41 – 3,51 (2H, m), 3,57 – 3,69 (1H, m), 4,22 – 4,36 (2H, m), 4,75 (1H, d), 5,11 (1H, d), 5,53 (1H, d), 5,61 (1H, d), 6,53 (1H, s), 7,13 – 7,23 (4H, m), 7,45 – 7,54 (2H, m), 7,57 – 7,64 (1H, m), 8,28 (1H, dd); *масса/заряд* МН⁺ 641

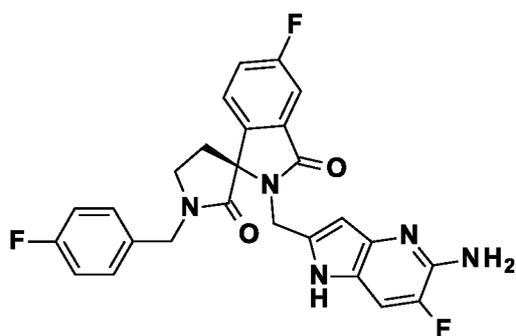
Стадия 4; (*S*)-2-((5-((дифенилметил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



(*S*)-2-((5-Хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (41,80 г, 65,19 ммоль), дифенилметанимин (14,18 г, 78,23 ммоль) и 2-метилпропан-2-олат натрия (12,53 г, 130,4 ммоль) загружали в колбу с толуолом (300 мл) и реакционную смесь дегазировали, барботируя азот через смесь в течение 10 минут. Вносили TBuXPhos (2,77 г, 6,52 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (2,99 г, 3,26 ммоль) и затем реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 30 минут. Реакционной смеси давали охладиться и распределяли между EtOAc (600 мл) и водой (600 мл). Органическую фазу промывали соляным раствором (200 мл), пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (49,50 г, 97%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) -0,15 (9H, s), 0,57 – 0,76 (2H, m), 2,29 – 2,39 (1H, m), 2,39 – 2,48 (1H, m), 3,26 – 3,29 (1H, m), 3,34 – 3,45 (2H, m), 3,53 – 3,66 (1H, m), 4,24 (2H, s), 4,67 (1H, d), 5,04 (1H, d), 5,44 (2H, q), 6,32 (1H, s), 7,11 (2H, dd), 7,17 – 7,26 (7H, m), 7,43 – 7,54 (4H, m), 7,55 – 7,61 (2H, m), 7,68 – 7,76 (2H, m), 7,81 (1H, d); *масса/заряд* МН⁺ 786

Стадия 5; (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



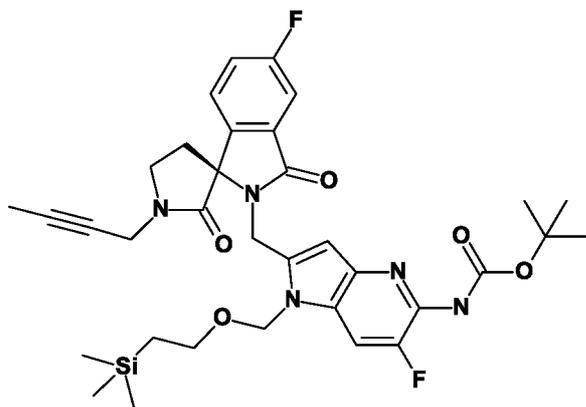
(*S*)-2-((5-((Дифенилметил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-((4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (49,50 г, 62,98 ммоль) загружали в колбу с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (96 мл, 1259,63 ммоль). Добавляли 0,50 мл воды и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 часов. 2,2,2-Трифторуксусную кислоту удаляли в вакууме и остаток растворяли в MeCN (75 мл). Добавляли гидроксид аммония (28-30%-ный в воде) (73,60 мл, 1889,45 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 часов, а затем при к.т. в течение ночи. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали, используя MeCN (100 мл), получая ~20 г целевого соединения. Фильтрат уменьшали до ~200 мл и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка Interchim C18-HP Flash, 2 x 415 г, загрузка 100 мл раствора за прогон) с использованием смесей с понижающейся полярностью на основе воды (содержащих по объему 1% NH₄OH(28-30%-ный в H₂O)) и MeCN в качестве элюентов (градиент 30-60%). Фракции, содержащие целевое соединение, объединяли и добавляли предыдущее твердое вещество (~20 г). Суспензию перемешивали в течение 1 часа, а затем MeCN удаляли в вакууме, в результате чего образовался бледно-жёлтый осадок. Твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом в течение 2 часов. Затем твердое вещество суспендировали в MeCN (150 мл) суспензию осторожно подвергали кипячению с обратным холодильником в течение 2 часов, прежде чем дать охладиться в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (19,54 г, 63%) в виде кремового кристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) 2,34 – 2,40 (2H, m), 3,36 (1H, ddd), 3,60 (1H, dt), 4,29 (1H, d), 4,39 – 4,52 (2H, m), 5,03 (1H, d), 5,48 (2H, s), 6,02 (1H, d), 7,18 – 7,27 (2H, m), 7,27 – 7,39 (3H, m), 7,46 – 7,55 (2H, m), 7,59 (1H, ddd), 10,69 (1H, d); *масса/заряд* МН⁺ 492

Общий способ В:

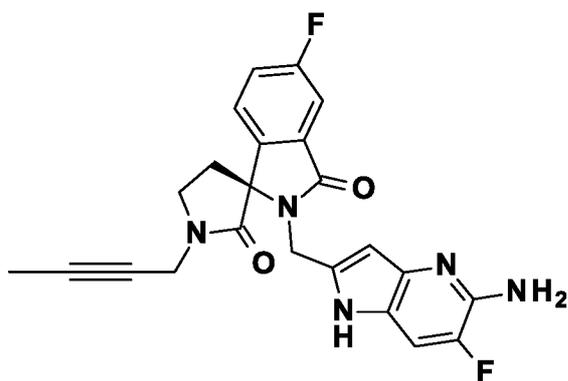
Пример 2: (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1'-((бут-2-ин-1-ил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

Стадия 1; *трет*-бутил-(*S*)-(2-((1'-((бут-2-ин-1-ил)-5-фтор-2',3-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]-пиридин-5-ил)карбамат



Метил-(*S*)-2-((5-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат (9,50 г, 14,73 ммоль) и бут-2-ин-1-амин гидрохлорид (2,33 г, 22,10 ммоль) помещали в колбу с 1,2-дихлорэтаном (100 мл). Вносили триэтиламин (3,08 мл, 22,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (6,25 г, 29,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в т. в течение ночи при к.т. Реакционную смесь разбавляли, используя DCM (250 мл), и промывали насыщенным NaHCO₃ (100 мл), водой (100 мл) и соляным раствором (100 мл). Органическую фазу пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение. Неочищенное соединение было использовано без дальнейшей очистки в следующей реакции, принимая выход за 100%. *масса/заряд* МН⁺ 666.

Стадия 2; (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1'-(бут-2-ин-1-ил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



tert-бутил-(*S*)-2-((1'-(бут-2-ин-1-ил)-5-фтор-2',3-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)карбамат (9,81 г, 14,73 ммоль) загружали в колбу с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (22,55 мл, 294,7 ммоль) и раствор перемешивали 2 часа при к.т. 2,2,2-трифторуксусную кислоту удаляли в вакууме и остаток растворяли в MeCN (20 мл).

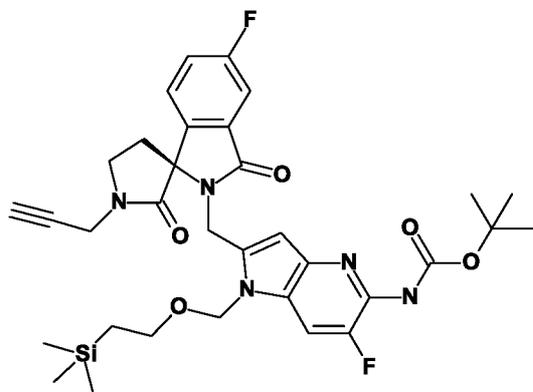
Добавляли гидроксид аммония (28-30%-ный в воде) (22,95 мл, 589,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка Interchim C18-HP Flash, 415 г) с использованием смесей воды с уменьшающейся полярностью (содержащих по объему 1% NH₄OH (28-30%-ный в H₂O)) и MeCN в качестве элюентов (градиент 30-60%). Фракции, содержащие целевое соединение, объединяли, MeCN удаляли в вакууме и полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили, получая указанное в заголовке соединение (3,74 г, 58 %) в виде кристаллического твердого вещества кремового цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 27°C) 1,88 (3H, t), 2,36 – 2,44 (2H, m), 3,54 (1H, ddd), 3,76 (1H, dt), 4,08 (2H, qq), 4,24 (1H, d), 5,03 (1H, d), 5,49 (2H, s), 6,11 (1H, d), 7,36 (1H, dd), 7,49 – 7,64 (3H, m), 10,69 (1H, d); *масса/заряд* МН⁺ 436

Общий способ С:

Пример 3: (S)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(проп-2-ин-1-ил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

Стадия 1; *трет*-бутил-(S)-(6-фтор-2-((5-фтор-2',3-диоксо-1'-(проп-2-ин-1-ил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)карбамат

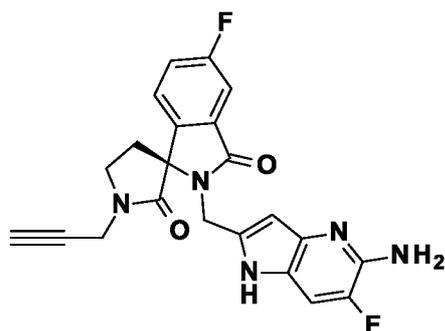


Проп-2-ин-1-амин (0,10 г, 1,87 ммоль) добавляли в метил-(S)-2-((5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат (0,40 г, 0,62 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (5 мл) и перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Затем вносили триацетоксиборогидрид натрия (0,40 г, 1,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc

в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,37 г, 90%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) 0,12 (9H, s), 0,61 – 0,78 (2H, m), 1,43 (9H, s), 2,36 – 2,48 (2H, m), 3,37 – 3,47 (2H, m), 3,48 – 3,56 (1H, m), 3,78 (1H, q), 3,99 (2H, d), 4,62 (1H, d), 5,17 (1H, d), 5,44 – 5,63 (2H, m), 5,77 (1H, s), 6,55 (1H, s), 7,43 – 7,69 (3H, m), 8,03 (1H, d), 9,18 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 652

Стадия 2; (S)-2-((5-амино-6-фтор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(проп-2-ин-1-ил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

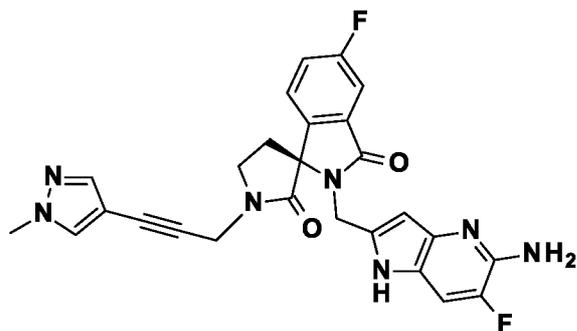


2,2,2-Трифторуксусную кислоту (3,00 мл) добавляли в трет-бутил-(S)-(6-фтор-2-((5-фтор-2',3-диоксо-1'-(проп-2-ин-1-ил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)карбамат (50 мг, 0,08 ммоль) в DCM (3 мл). реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7M NH₃/MeOH, и чистые фракции упаривали досуха, получая сырой продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с колонкой C18-flash, градиент элюирования 0-100% MeCN в воде (0,1% NH₄HCO₃). Фракции упаривали досуха, получая неочищенный продукт. Продукт дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (15 мг, 46%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) 2,34 – 2,43 (2H, m), 3,38 (1H, m), 3,47 – 3,58 (1H, m), 3,70 – 3,81 (1H, m), 4,07 – 4,26 (3H, m), 5,00 (1H, d), 5,49 (2H, s), 6,09 (1H, s), 7,29 – 7,40 (1H, m), 7,45 – 7,62 (3H, m), 10,68 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 422

Общий способ D:

Пример 4: (S)-2-((5-амино-6-фтор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)проп-2-ин-1-ил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

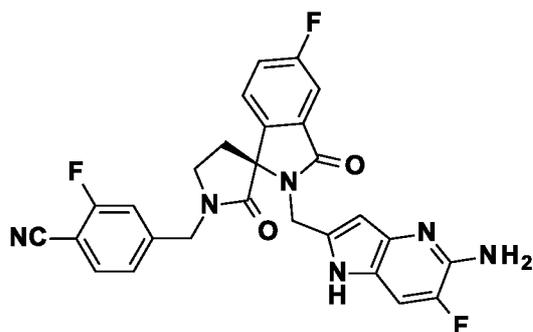


3-(1-Метил-1*H*-пиразол-4-ил)проп-2-ин-1-амин (42 мг, 0,31 ммоль) добавляли в метил-(*S*)-2-((5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат (100 мг, 0,16 ммоль) в 1,2-дихлорэтан (2 мл) и перемешивали при к.т. 1 час. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (66 мг, 0,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2,00 мл), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Сырой продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7М NH₃/MeOH, и фракции упаривали досуха. Продукт дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (30 мг, 38%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 2,35 – 2,45 (1H, m), 2,51 – 2,68 (1H, m), 3,52 – 3,64 (1H, m), 3,82 (4H, d), 4,19 – 4,41 (3H, m), 5,04 (1H, d), 5,51 (2H, s), 6,10 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,47 – 7,56 (1H, m), 7,56 – 7,63 (2H, m), 7,65 (1H, s), 8,04 (1H, s), 10,70 (1H, d); *масса/заряд* МН⁺ 502

Общий способ E:

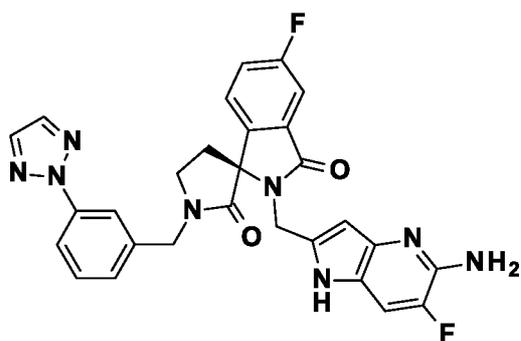
Пример 5: (*S*)-4-((2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-2',3-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-1'-ил)метил)-2-фторбензонитрил



4-(Аминометил)-2-фторбензонитрил гидрохлорид (58 мг, 0,31 ммоль) и ацетат натрия (25 мг, 0,31 ммоль) вносили в метил-(*S*)-2-((5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат (100 мг, 0,16 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1,50 мл) при к.т. Через 1 час добавляли триацетоксиборогидрид натрия (66 мг, 0,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,50 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Растворитель удалялся под пониженным давлением, а сырой продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7 М NH₃/MeOH и чистые фракции упаривали досуха с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (49 мг, 61%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 2,35 – 2,50 (2H, m), 3,44 (1H, td), 3,65 – 3,76 (1H, m), 4,35 (1H, d), 4,53 (1H, d), 4,59 (1H, d), 5,01 (1H, d), 5,51 (2H, s), 6,07 (1H, d), 7,28 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,44 (1H, dd), 7,52 (1H, td), 7,57 – 7,65 (2H, m), 7,95 (1H, dd), 10,71 (1H, d); *масса/заряд* МН⁺ 517

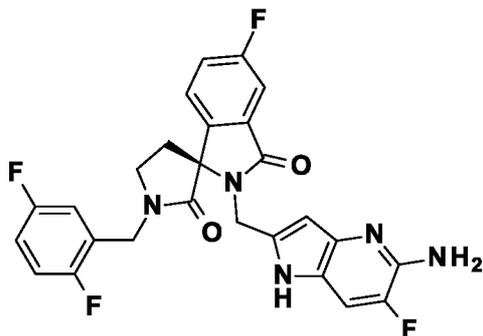
Пример 6: (*S*)-1'-(3-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензил)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



Указанное в заголовке соединение (27 мг, 32%, белое твердое вещество) получали по **общему методу E**, используя метил-(*S*)-2-((5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат и 3-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензиламин гидрохлорид.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 2,39 (2H, t), 3,43 (1H, dt), 3,67 (1H, dt), 4,30 (1H, d), 4,55 (1H, d), 4,66 (1H, d), 5,09 (1H, d), 5,51 (2H, s), 6,03 (1H, d), 7,30 – 7,38 (2H, m), 7,49 (1H, td), 7,54 – 7,65 (3H, m), 7,95 (1H, t), 8,01 (1H, dt), 8,17 (2H, s), 10,72 (1H, d); *масса/заряд* МН⁺ 541

Пример 7: (S)-2-((5-амино-6-фтор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-1'-(2,5-дифторбензил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

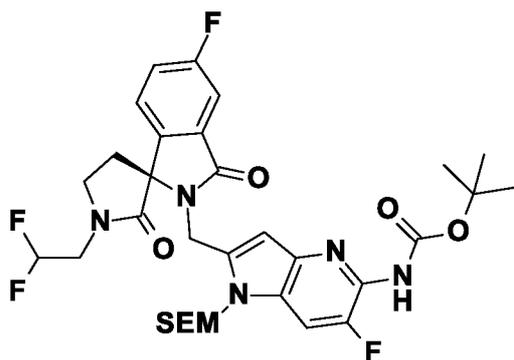


Указанное в заголовке соединение (33 мг, 42%, бледно-желтое твердое вещество) получали, следуя **общему способу D**, используя метил-(S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат и 2,5-дифторбензиламин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,39 (2H, t), 3,36 – 3,46 (1H, m), 3,60 – 3,71 (1H, m), 4,25 (1H, d), 4,47 (1H, d), 4,56 (1H, d), 5,05 (1H, d), 5,51 (2H, s), 6,03 (1H, d), 7,15 – 7,24 (1H, m), 7,21 – 7,32 (1H, m), 7,29 – 7,39 (2H, m), 7,47 – 7,62 (3H, m), 10,71 (1H, d); *масса/заряд* МН⁺ 510

Пример 8: (S)-2-((5-амино-6-фтор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-1'-(2,2-дифторэтил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

Стадия 1; *трет*-бутил-(S)-2-((1'-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-2',3-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)карбамат

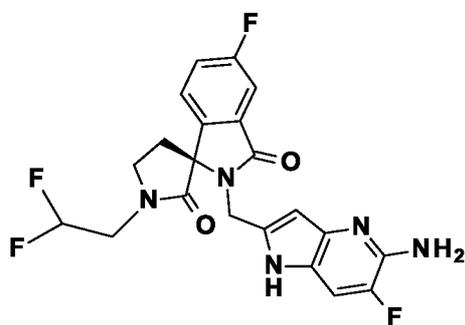


Триацетоксиборогидрид натрия (3,94 г, 18,61 ммоль) добавляли к метил-(S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат (4,00 г, 6,20 ммоль) и 2,2-дифторэтан-1-амин (1,01 г, 12,41 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (50 мл) при к.т. за период продолжительностью 1 час. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl

(100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 100 мл). Органическую фазу сушили над MgSO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (4,20 г, 100%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, 23°C) -0,24 (9H, s), 0,50–0,60 (2H, m), 1,30 (9H, s), 2,18–2,36 (2H, m), 3,26–3,42 (3H, m), 3,91 (3H, q), 4,48 (2H, d), 5,06 (2H, d), 5,82–5,90 (1H, m), 7,91 (2H, d), 8,13 (1H, s), 9,07 (2H, s), 11,82 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 678

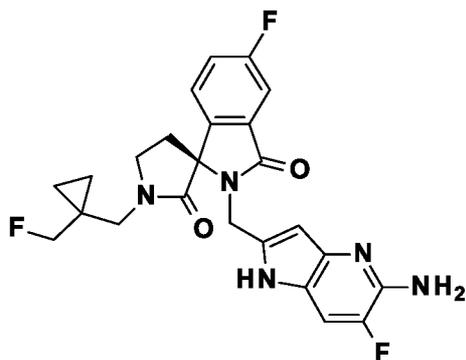
Стадия 2; (S)-2-((5-амино-6-фтор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-1'-(2,2-дифторэтил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



2,2,2-Трифторуксусную кислоту (30 мл) добавляли к *tert*-бутил-(S)-2-((1'-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-2',3-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)карбамат (4,00 г, 5,90 ммоль) при к.т. и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. 2,2,2-трифторуксусную кислоту удаляли под вакуумом, а сырой продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7 М NH₃/MeOH, и фракции выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии с колонкой C18-flash, градиент элюирования 0-50% MeCN в воде (0,1% NH₄HCO₃). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (2,00 г, 76%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 2,32–2,49 (2H, m), 3,54–3,92 (4H, m), 4,30 (1H, d), 5,02 (1H, d), 5,52 (2H, s), 6,03–6,43 (2H, m), 7,31–7,41 (1H, m), 7,51–7,63 (3H, m), 10,71 (1H, d); *масса/заряд* МН⁺ 448

Пример 9: (S)-2-((5-амино-6-фтор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(1-(фторметил)циклопропил)метил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

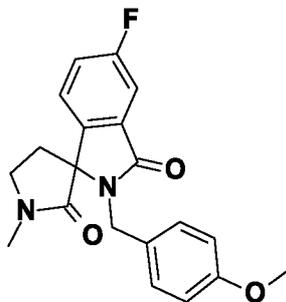


Указанное в заголовке соединение (70 мг, 17%, желтое твердое вещество) получали, следуя **общему способу С**, используя метил-(*S*)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат и (1-(фторметил)циклопропил)метанамин гидрохлорид.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, 23°C) 0,65 (4H, s), 2,41 (2H, t), 3,12–3,23 (1H, m), 3,47 (1H, d), 3,55 (1H, s), 3,81 (1H, t), 4,07–4,40 (3H, M), 5,02 (1H, d), 5,52 (2H, s), 6,08 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,46–7,67 (3H, m), 10,70 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 470

Пример 10: (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3'-дион

Стадия 1; *rac*-6-фтор-2-[(4-метоксифенил)метил]-1'-метил-спиро[изоиндолин-3,3'-пирролидин]-1,2'-дион

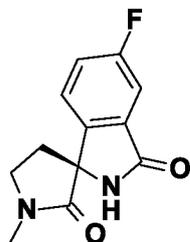


Ацетат натрия (19,88 г, 242,4 ммоль) одной порцией добавляли к *rac*-метил-5-фтор-2-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат (30,00 г, 80,78 ммоль) и метиламину гидрохлориду (16,36 г, 242,4 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (400 мл). Через 1 час добавляли триацетоксиборгидрид натрия (51,40 г, 242,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный NaHCO₃ (1 л) и экстрагировали, используя DCM (3 x 750 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до

60% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (10,00 г, 35%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 2,29 – 2,40 (2H, m), 2,72 – 2,86 (3H, m), 3,28 – 3,36 (2H, m), 3,72 (3H, d), 4,20 (1H, d), 4,80 (1H, d), 6,78 – 6,91 (2H, m), 7,18 – 7,31 (2H, m), 7,43 – 7,58 (2H, m), 7,60 – 7,67 (1H, m); *масса/заряд* МН⁺ 355

Стадия 2; (S)-5-фтор-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

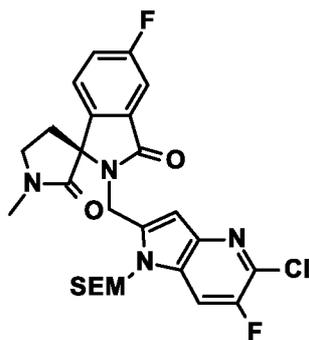


Аммоний нитрат церия (30,90 г, 56,44 ммоль) вносили в *rac*-6-фтор-2-[(4-метоксифенил)метил]-1'-метил-спиро[изоиндолин-3,3'-пирролидин]-1,2'-дион (10,00 г, 28,22 ммоль) в MeCN (80 мл) и воде (40 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду (250 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (250 мл). Органическую фазу сушили над MgSO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (5,60 г, 85%) в виде желтого масла. Энантиомерную смесь очищали с помощью хиральной ВЭЖХ, колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100 мм, 3,0 мкм; подвижная фаза А: подвижная фаза В: MeOH(0,1% DEA); расход: 2 мл/мин; градиент: 10% В; 220 нм. Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (2,90 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества.

(Предполагаемое стереохимическое строение этого промежуточного соединения на основе биологической активности биоактивных соединений, полученных с использованием этого энантиомера промежуточного соединения (по сравнению с другими, полученными из других энантиомеров), а также данные рентгеноструктурного анализа говорят о том, что *S*-энантиомер является более предпочтительным и более активным, чем *R*-энантиомер).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 2,29 – 2,51 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,47 – 3,60 (1H, m), 3,64 – 3,78 (1H, m), 7,38 – 7,51 (2H, m), 7,53 – 7,64 (1H, m), 9,03 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 235

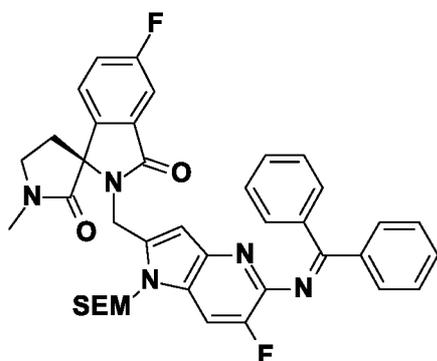
Стадия 3; (S)-2-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



Гидрид натрия (60%-ный в минеральном масле) (0,13 г, 3,30 ммоль) добавляли в (*S*)-5-фтор-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3'-дион (0,595 г, 2,54 ммоль) в DMF (15 мл) при 0°C. Через 1 час добавляли 2-(бромметил)-5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин (1,00 г, 2,54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (100 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (1,18 г, 85%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) -0,11 (9H, d), 0,65 – 0,85 (2H, m), 2,32 – 2,45 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,89 (1H, s), 3,36 – 3,53 (3H, m), 3,66 – 3,81 (1H, m), 4,75 (1H, d), 5,07 (1H, d), 5,52 (1H, d), 5,56 – 5,69 (1H, m), 6,64 (1H, s), 7,44 – 7,56 (1H, m), 7,53 – 7,68 (2H, m), 8,28 (1H, d); масса/заряд MH⁺ 547

Стадия 4; (S)-2-((5-((дифенилметил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3'-дион

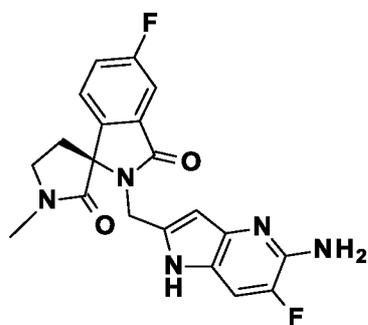


Трис(дифенилиден)ацетондипалладий(0) (0,092 г, 0,10 ммоль) добавляли в (*S*)-2-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3'-дион (1,10 г, 2,01 ммоль), дифенилметанимин (0,44 г, 2,41 ммоль), *t*-бутоксид натрия (0,39 г, 4,02 ммоль) и 2-ди-

трет-бутилфосфино-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил (0,085 г, 0,20 ммоль) в толуоле (15 мл) в атмосфере азота при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (1,26 г, 91%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) -0,12 (9H, s), 0,63 – 0,80 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,51 (2H, s), 3,34 (3H, s), 3,62 – 3,76 (1H, m), 4,80 (1H, d), 4,94 (1H, d), 5,36 (1H, d), 5,45 (1H, d), 6,46 (1H, s), 7,08 – 7,18 (2H, m), 7,21 – 7,32 (3H, m), 7,43 – 7,66 (6H, m), 7,66 – 7,76 (2H, m), 7,83 (1H, d); *масса/заряд* МН⁺ 692

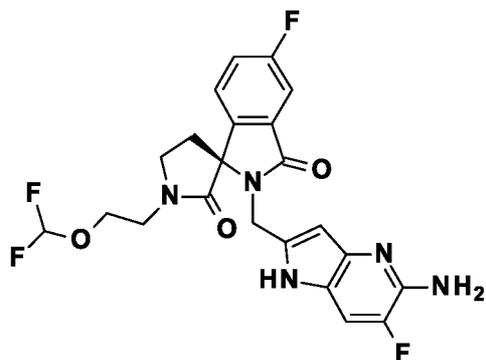
Стадия 5; (S)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



2,2,2-Трифторукусную кислоту (20 мл) добавляли в (S)-2-((5-((дифенилметил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-метилспиро[1,3'-пирролидин]-2',3-дион (1,20 г, 1,73 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток подщелачивали, используя NaHCO₃. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc (50 мл), и затем промывали водой (2 x 50 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (30 мг, 44%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 2,32 – 2,47 (2H, m), 2,84 (3H, s), 3,40 – 3,54 (1H, m), 3,66 – 3,81 (1H, m), 4,30 (1H, d), 4,97 (1H, d), 5,58 (2H, s), 6,12 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,46 – 7,59 (2H, m), 7,64 – 7,71 (1H, m), 10,71 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 398

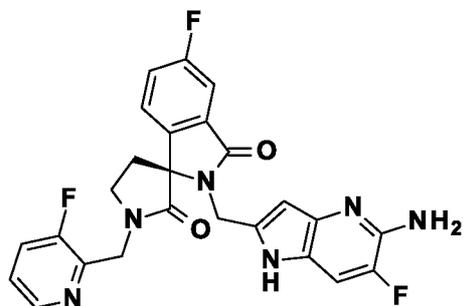
Пример 11: (S)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1'-(2-(дифторметокси)этил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



Указанное в заголовке соединение (14 мг, 38%, кремовое твердое вещество) получали, следуя **общему способу В**, используя метил-(*S*)-2-((5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат и 2-(дифторметокси)этан-1-амин гидрохлорид.

¹*H* ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 27°C) 2,36 – 2,45 (2H, m), 3,44 – 3,66 (3H, m), 3,75 – 3,85 (1H, m), 3,94 – 4,08 (2H, m), 4,27 (1H, d), 5,01 (1H, d), 5,49 (2H, s), 6,10 (1H, d), 6,75 (1H, t), 7,36 (1H, d), 7,51 (1H, td), 7,55 – 7,62 (2H, m), 10,67 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 478

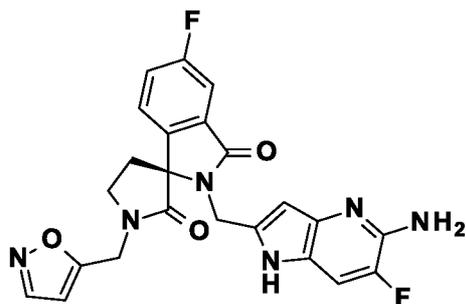
Пример 12: (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-((3-фторпиридин-2-ил)метил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



Указанное в заголовке соединение (16 мг, 40%, желтое твердое вещество) получали, следуя **общему способу С**, используя метил-(*S*)-2-((5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат и (3-фторпиридин-2-ил)метанамин гидрохлорид.

¹*H* ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, 22°C) 2,38 (2H, t), 3,43–3,56 (1H, M), 3,77 (1H, q), 4,36 (1H, d), 4,6–4,81 (2H, m), 5,06 (1H, d), 5,49 (2H, s), 6,04–6,11 (1H, m), 7,34 (1H, d), 7,48–7,61 (3H, m), 7,70–7,83 (2H, m), 8,44–8,53 (1H, M), 10,69 (1H, d); *масса/заряд* МН⁺ 493

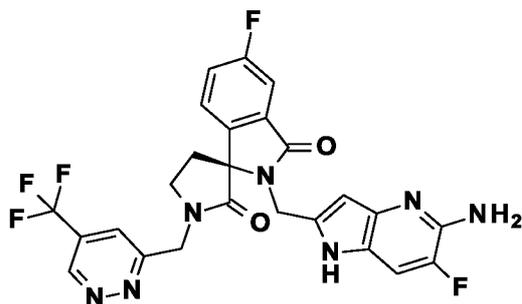
Пример 13: (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(изоксазол-5-илметил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



Указанное в заголовке соединение (23 мг, 40%, белое твердое вещество) получали, следуя **общему способу D**, используя метил-(*S*)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат и изоксазол-5-илметанамин гидрохлорид.

¹*H* ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) 2,39 – 2,47 (2H, m), 3,50 (1H, d), 3,67 – 3,81 (1H, m), 4,27 (1H, d), 4,59 – 4,79 (2H, m), 5,02 (1H, d), 5,50 (2H, s), 6,06 (1H, s), 6,51 (1H, d), 7,30 – 7,40 (1H, m), 7,46 – 7,64 (3H, m), 8,59 (1H, d), 10,70 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 465

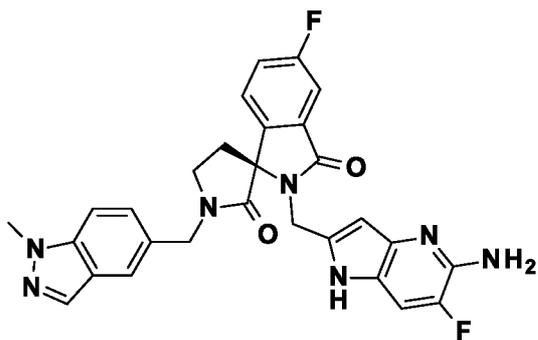
Пример 14: (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-((5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



Указанное в заголовке соединение (19 мг, 23%, белое твердое вещество) получали, следуя **общему способу D**, используя метил-(*S*)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат и (5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метанамин.

¹*H* ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) 2,44 (2H, d), 3,56 – 3,66 (1H, m), 3,82 – 3,93 (1H, m), 4,41 (1H, d), 4,87 – 5,13 (3H, m), 5,49 (2H, s), 6,17 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,48 – 7,56 (1H, m), 7,56 – 7,63 (1H, m), 7,72 – 7,80 (1H, m), 8,12 (1H, t), 9,70 (1H, d), 10,68 (1H, d); *масса/заряд* МН⁺ 544

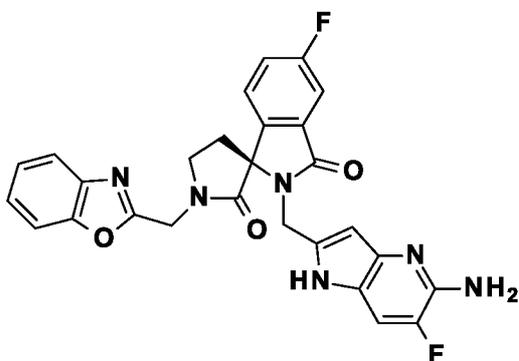
Пример 15: (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-((1-метил-1*H*-индазол-5-ил)метил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



Указанное в заголовке соединение (42 мг, 51%, белое твердое вещество) получали, следуя **общему способу D**, используя метил-(*S*)-2-((5-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат и (1-метил-1*H*-индазол-5-ил)метанамин.

¹*H* ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) 2,35 (2H, t), 3,33 (1H, s), 3,51 – 3,65 (1H, m), 4,07 (3H, s), 4,30 (1H, d), 4,47 – 4,66 (2H, m), 5,05 (1H, d), 5,51 (2H, s), 6,02 (1H, d), 7,20 – 7,29 (1H, m), 7,35 (1H, d), 7,40 – 7,60 (2H, m), 7,56 – 7,71 (3H, m), 8,08 (1H, s), 10,71 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 528

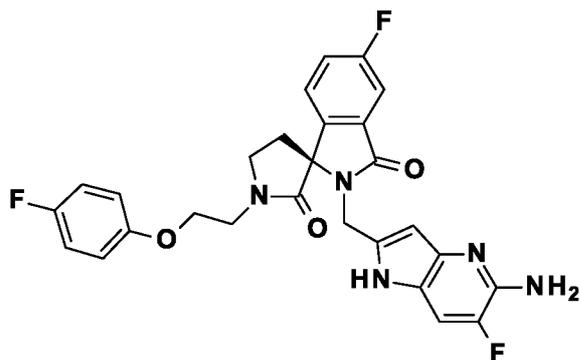
Пример 16: (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1'-(бензо[*d*]оксазол-2-илметил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



Указанное в заголовке соединение (20 мг, 52%, бежевое твердое вещество) получали, следуя **общему способу С**, используя метил-(*S*)-2-((5-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат и бензо[*d*]оксазол-2-илметанамин гидрохлорид.

¹*H* ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 27°C) 2,43 – 2,49 (2H, m), 3,67 (1H, ddd), 3,84 – 3,98 (1H, m), 4,40 (1H, d), 4,85 (1H, d), 4,94 (1H, d), 5,10 (1H, d), 5,49 (2H, s), 6,16 (1H, d), 7,31 – 7,40 (1H, m), 7,39 – 7,48 (2H, m), 7,61 (2H, ddq), 7,75 – 7,85 (3H, m), 10,72 (1H, d); *масса/заряд* МН⁺ 515

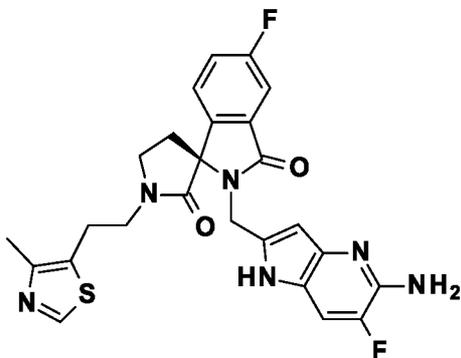
Пример 17: (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2-(4-фторфенокси)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



Указанное в заголовке соединение (32 мг, 69%, белое твердое вещество) получали, следуя **общему способу С**, используя метил-(*S*)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат и 2-(4-фторфенокси)этан-1-амин.

¹*H* ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 27°C) 2,35 – 2,48 (2H, m), 3,52 – 3,67 (2H, m), 3,72 (1H, ddd), 3,78 – 3,88 (1H, m), 4,13 (2H, tt), 4,30 (1H, d), 5,01 (1H, d), 5,49 (2H, s), 6,05 (1H, d), 6,93 – 7,04 (2H, m), 7,11 – 7,20 (2H, m), 7,32 – 7,38 (1H, m), 7,39 – 7,49 (1H, m), 7,57 (2H, td), 10,66 (1H, d); *масса/заряд* МН⁺ 522

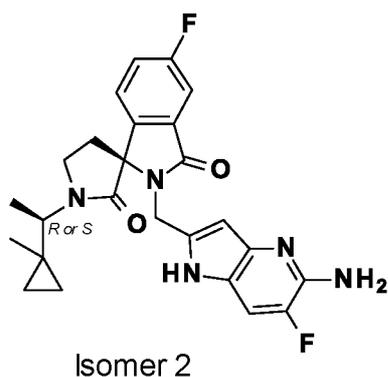
Пример 18: (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2-(4-метилтиазол-5-ил)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



Указанное в заголовке соединение (27 мг, 69%, белое твердое вещество) получали, следуя **общему способу D**, используя метил-(*S*)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат и 2-(4-метилтиазол-5-ил)этан-1-амин.

¹*H* ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 27°C) 2,31 – 2,43 (5H, m), 3,05 (2H, t), 3,49 (3H, dq), 3,66 – 3,8 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,95 (1H, d), 5,48 (2H, s), 6,09 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,38 – 7,52 (2H, m), 7,57 (1H, dd), 8,86 (1H, s), 10,64 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 509

Пример 19: (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-((*R*^{*})-1-(1-метилциклопропил)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



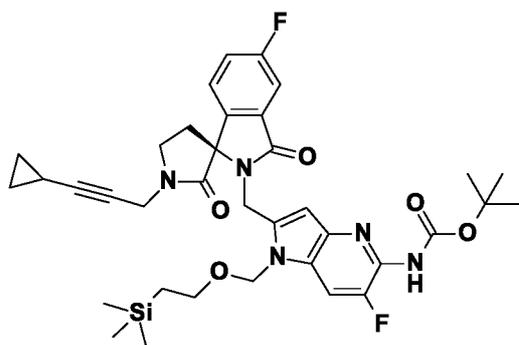
Смесь 2 диастереоизомеров получали, следуя **общему способу D**, используя метил-(*S*)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат и *rac*-1-(1-метилциклопропил)этан-1-амин гидрохлорид. Диастереоизомеры отделяли на хиральной колонке: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан: DCM=3: 1(0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: IPA--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 50% В до 50% В за 42 мин; длина волны: 220/254 нм; Rt1(мин): 26,51; Rt2(мин): 34,77. Фракции, содержащие второй элюированный изомер 2, упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (28 мг, 13%, 95% ee) в виде белого твердого вещества.

(Примечательно, что соединение примера 19 имеет неизвестную стереохимическую конфигурацию в положении метилциклопропила, с фиксированной предположительной стереохимической конфигурацией *S* в четвертичном центре, поскольку использованное промежуточное соединение предположительно имело *S* стереохимическую конфигурацию)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 0,21–0,33 (2H, m), 0,40 (1H, d), 0,55–0,62 (1H, m), 0,99–1,06 (6H, m), 2,31–2,46 (2H, m), 3,53 (1H, t), 3,66–3,77 (1H, m), 3,80–3,90 (1H, m), 4,19–4,28 (1H, m), 4,99 (1H, d), 5,49 (2H, s), 6,08 (1H, s), 7,31–7,39 (1H, m), 7,49–7,58 (1H, m), 7,54–7,61 (2H, m), 10,71 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 466

Пример 20: (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1'-(3-циклопропилпроп-2-ин-1-ил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

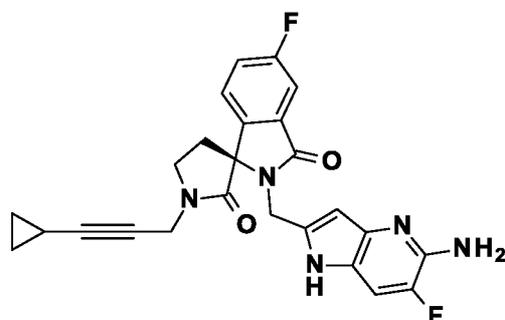
Стадия 1; трет-бутил-(*S*)-(2-((1'-(3-циклопропилпроп-2-ин-1-ил)-5-фтор-2',3-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)карбамат



Метил-(*S*)-2-((5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат (100 мг, 0,16 ммоль) и 3-циклопропилпроп-2-ин-1-амин гидрохлорид (30 мг, 0,23 ммоль) помещали в колбу с 1,2-дихлорэтаном (2 мл). Добавляли триэтиламин (32,4 мкм, 0,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 минут. Вносили триацетоксиборогидрид натрия (66 мг, 0,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл) и промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 (25 мл). Органическую фазу пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане. Чистые фракции объединяли и растворитель удаляли под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (63 мг, 59%) в виде бежевой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 27°C) -0,13 (9H, s), 0,64 – 0,67 (2H, m), 0,68 – 0,77 (2H, m), 0,77 – 0,83 (2H, m), 1,35 (1H, ddt), 1,42 (9H, s), 2,39 (2H, t), 3,37 – 3,52 (3H, m), 3,69 – 3,80 (1H, m), 3,86 – 4,00 (2H, m), 4,52 (1H, d), 5,19 (1H, d), 5,49 – 5,59 (2H, m), 6,52 (1H, s), 7,50 – 7,62 (3H, m), 8,02 (1H, d), 9,15 (1H, s); *масса/заряд* MH^+ 692

Стадия 2; (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1'-(3-циклопропилпроп-2-ин-1-ил)-5-фторспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



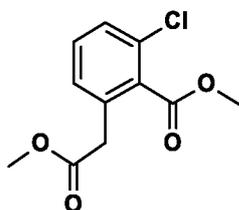
трет-Бутил-(*S*)-2-((1'-(3-циклопропилпроп-2-ин-1-ил)-5-фтор-2',3-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-6-фтор-1-((2-

(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)карбамат (40 мг, 0,06 ммоль) загружали в колбу с муравьиной кислотой (250 мкл, 0,06 ммоль) и раствор выстаивали при к.т. в течение 72 часов. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (10 мг, 35%) в виде бесцветной сухой пленки (*масса/заряд* МН⁺ 492). Промежуточное соединение растворяли в DMF (0,50 мл). Добавляли этан-1,2-диамин (12 мг, 0,20 ммоль) и реакцию перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (4 мг, 45%) в виде бесцветной сухой пленки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN, 27°C) 0,63 – 0,69 (2H, m), 0,78 – 0,84 (2H, m), 1,31 (1H, dddd), 2,39 (1H, DDD), 2,53 – 2,61 (1H, m), 3,64 (1H, td), 3,78 (1H, dt), 3,97 (1H, dd), 4,13 (1H, dd), 4,45 (1H, d), 4,86 (2H, d), 6,23 (1H, d), 7,34 – 7,41 (2H, m), 7,45 (1H, dd), 7,49 (1H, dd), 8,10 (1H, s), 9,44 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 462

Пример 21: (S)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-4-хлор-1'-(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

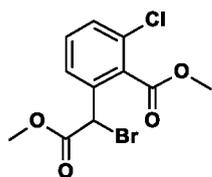
Стадия 1; Метил-2-хлор-6-(2-метокси-2-оксоэтил)бензоат



1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроценодихлоропалладий(II) аддукт с DCM (1,55 г, 1,90 ммоль) вносили в метил-2-(2-бром-3-хлорофенил)ацетат (CAS № 1021089-12-2) (5,00 г, 18,97 ммоль) и ТЕА (7,93 мл, 56,92 ммоль) в MeOH (80 мл) при к.т. в атмосфере окиси углерода. Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 16 часов. Реакционной смеси давали охладиться и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (2,36 г, 51 %) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 3,61 (3H, d), 3,73 (2H, s), 3,85 (3H, d), 7,34 – 7,43 (1H, m), 7,44 – 7,54 (2H, m); *масса/заряд* МН⁺ не обнаружено.

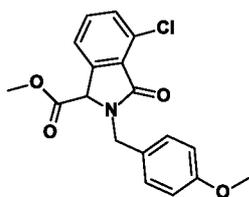
Стадия 2; *rac*-метил-2-(1-бром-2-метокси-2-оксоэтил)-6-хлорбензоат



2,2'-Азобис(2-метилпропионитрил) (0,63 г, 3,82 ммоль) добавляли к метил-5-хлор-2-(2-метокси-2-оксоэтил)бензоату (2,32 г, 9,54 ммоль) и NBS (3,40 г, 19,09 ммоль) в CCl_4 (50 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционной смеси давали охладиться и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире ($60\text{-}90^\circ\text{C}$). Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (1,75 г, 57 %) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 3,66 (3H, d), 3,90 (3H, s), 5,90 (1H, s), 7,59 (3H, d); масса/заряд MH^+ 321

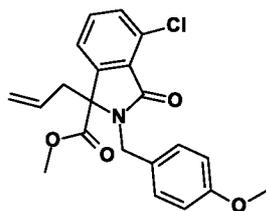
Стадия 3; *rac*-метил-7-хлор-2-(4-метоксибензил)-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат



4-Метоксибензиламин (0,77 г, 5,73 ммоль) вносили в *rac*-метил-2-(1-бром-2-метокси-2-оксоэтил)-6-хлорбензоат (1,75 г, 5,45 ммоль) и бикарбонат натрия (1,83 г, 21,82 ммоль) в MeCN (28 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Реакционной смеси давали охладиться и растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в петролейном эфире ($60\text{-}90^\circ\text{C}$). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (1,29 г, 68%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 3,63 – 3,76 (6H, m), 4,29 (1H, d), 4,99 (1H, d), 5,18 (1H, s), 6,85 – 6,96 (2H, m), 7,17 – 7,26 (2H, m), 7,49 – 7,69 (3H, m); масса/заряд MH^+ 346

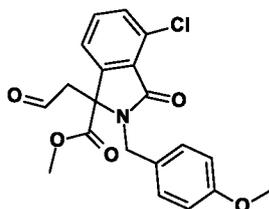
Стадия 4; *rac*-метил-1-аллил-4-хлор-2-(4-метоксибензил)-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат



1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (0,67 мл, 5,38 ммоль) по каплям добавляли в *rac*-метил-7-хлор-2-(4-метоксибензил)-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилату (1,24 г, 3,59 ммоль), аллилацетату (0,58 мл, 5,38 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладию(0) (0,08 г, 0,09 ммоль) и *N',N'*-((1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диил)бис(2-(дифенилфосфанил)бензамиду) (0,12 г, 0,18 ммоль) в THF (16 мл) при 5°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при температуре 5°C в течение 10 минут. Реакционную смесь выливали в воду (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 300 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (1,31 г, 94%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 3,05 – 3,14 (1H, m), 3,14 – 3,22 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,49 (1H, d), 4,71 (1H, d), 4,76 – 4,89 (2H, m), 4,86 – 4,97 (1H, m), 6,84 – 6,93 (2H, m), 7,30 – 7,38 (2H, m), 7,52 – 7,59 (2H, m), 7,59 – 7,67 (1H, m); *масса/заряд* МН⁺ 386

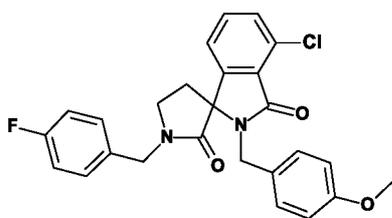
Стадия 5; *rac*-метил-4-хлор-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат



Дигидрат осмата(VI) калия (0,02 г, 0,07 ммоль) добавляли в *rac*-метил-1-аллил-4-хлор-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-изоиндолин-1-карбоксилат (1,28 г, 3,32 ммоль), 2,6-лутидин (0,71 г, 6,63 ммоль) и периодат натрия (2,13 г, 9,95 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали, используя EtOAc (100 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (1,01 г, 78%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 3,37 (3H, s), 3,49 (1H, s), 3,53 (1H, s), 3,70 (3H, s), 4,54 (1H, d), 4,68 (1H, d), 6,78 – 6,89 (2H, m), 7,17 – 7,27 (2H, m), 7,53 – 7,68 (3H, m), 9,05 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 388

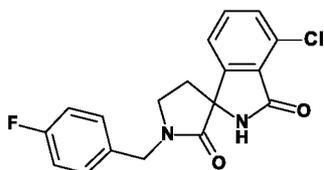
Стадия 6; *rac*-4-хлор-1'-(4-фторобензил)-2-(4-метоксибензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3'-дион



4-Фторбэнзиламин (0,650 г, 5,19 ммоль) вносили в *rac*-метил-4-хлор-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат (1,01 г, 2,60 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (16 мл). Через 1 час добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,10 г, 5,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 70% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (1,00 г, 83%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) 2,24 – 2,42 (2H, m), 3,35 – 3,40 (1H, m), 3,49 – 3,66 (1H, m), 3,70 (3H, s), 4,11 (1H, d), 4,40 (2H, s), 4,82 (1H, d), 6,80 – 6,90 (2H, m), 7,05 – 7,35 (6H, m), 7,35 – 7,42 (1H, m), 7,51 – 7,60 (1H, m), 7,55 – 7,66 (1H, m); *масса/заряд* MH^+ 465

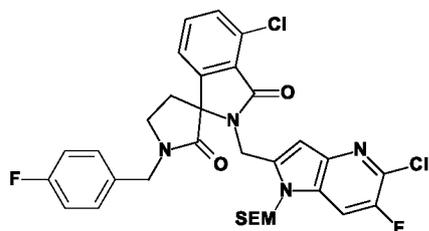
Стадия 7; *rac*-4-хлор-1'-(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



2,2,2-трифторуксусную кислоту (13 мл) добавляли в *rac*-4-хлор-1'-(4-фторбензил)-2-(4-метоксибензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (0,96 г, 2,06 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным NaHCO_3 и разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (3 x 50 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,61 г, 86%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 2,29 – 2,50 (2H, m), 3,39 – 3,52 (1H, m), 3,53 – 3,65 (1H, m), 4,46 (2H, s), 7,14 – 7,26 (2H, m), 7,27 – 7,39 (3H, m), 7,46 – 7,53 (1H, m), 7,57 (1H, t), 9,09 (1H, s); *масса/заряд* MH^+ 345

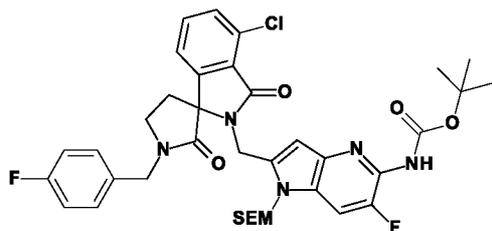
Стадия 8; *rac*-4-хлор-2-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1'--(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



Гидрид натрия (60%-ный в минеральном масле) (0,10 г, 2,57 ммоль) вносили в *rac*-4-хлор-1'--(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (0,59 г, 1,71 ммоль) в THF (12 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Вносили 5-хлор-2-(бромометил)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин (0,88 г, 2,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (2 мл) и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,71 г, 63%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) -0,15 (9H, s), 0,55 – 0,79 (2H, m), 2,19 – 2,42 (1H, m), 2,50 (1H, s), 3,31 – 3,39 (1H, m), 3,40 – 3,52 (2H, m), 3,53 – 3,68 (1H, m), 4,20 – 4,38 (2H, m), 4,70 (1H, d), 5,08 (1H, d), 5,52 (1H, d), 5,61 (1H, d), 6,54 (1H, s), 7,09 – 7,25 (4H, m), 7,34 – 7,42 (1H, m), 7,53 – 7,62 (1H, m), 7,57 – 7,68 (1H, m), 8,29 (1H, d); *масса/заряд* MH^+ 658

Стадия 9; *rac*-трет-бутил-2-((4-хлор-1'--(4-фторбензил)-2',3-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)карбамат

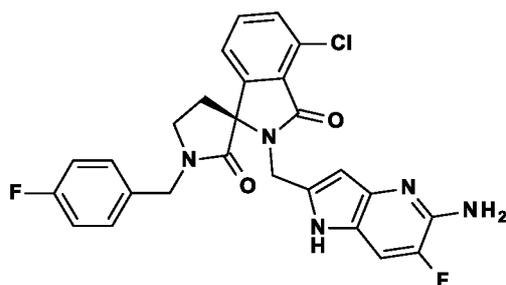


rac-4-Хлор-2-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1'--(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

(400 мг, 0,61 ммоль) вносили в трис(дибензилиденацетон)дипаладий(0) (111 мг, 0,12 ммоль), *трет*-бутил-карбамат (64 мг, 0,55 ммоль), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен (70 мг, 0,12 ммоль) и карбонат цезия (396 мг, 1,22 ммоль) в диоксане (4,5 мл) под азотом при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Растворитель удаляли в вакууме и сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,18 г, 40%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) -0,15 (9H, s), 0,67 (2H, s), 1,40 (9H, s), 2,22 – 2,39 (2H, m), 3,58 (2H, d), 4,14 – 4,40 (3H, m), 4,67 (1H, d), 5,07 (1H, s), 5,36 – 5,61 (2H, m), 6,43 (1H, s), 7,14 – 7,30 (4H, m), 7,40 (1H, d), 7,45 – 7,69 (3H, m), 8,01 (1H, d), 9,20 (1H, s); *масса/заряд* MH^+ 738

Стадия 10: (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-4-хлор-1'-(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



рас-трет-Бутил-2-((4-хлор-1'-(4-фторбензил)-2',3-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)карбамат (172 мг, 0,23 ммоль) перемешивали в 2,2,2-трифторуксусной кислоте (2,5 мл) под азотом при к.т. в течение 1 часа. Сырой продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX. Целевые продукты элюировали из колонки, используя 7M NH_3/MeOH , и чистые фракции упаривали досуха, получая *рас*-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-4-хлор-1'-(4-фторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион. Энантиомеры разделяли на хиральной колонке: CHIRALPAK IF, 2*25см, 5мкм; подвижная фаза А:Hex:DCM=3:1(0,5% 2M $\text{NH}_3\text{-MeOH}$)--ВЭЖХ, подвижная фаза В:EtOH; расход:15 мл/мин; градиент:50 В до 50 В за 30 мин; 254/220 нм; RT1:7,28; RT2:23,02; фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (31 мг, 27%) в виде жёлтого твердого вещества.

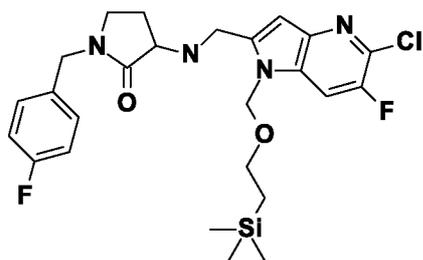
(Предполагаемое стереохимическое строение этого соединения на основе биологической активности по сравнению с другими энантиомерами, а также данные

рентгеноструктурного анализа говорят о том, что *S*-энантиомер является предпочтительным и более активным, чем *R*-энантиомер).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 2,38 (2H, t), 3,39 (1H, d), 3,53 – 3,67 (1H, m), 4,28 (1H, d), 4,45 (2H, s), 5,01 (1H, d), 5,55 (2H, s), 6,02 (1H, s), 7,17 – 7,45 (6H, m), 7,53 – 7,71 (2H, m), 10,72 (1H, d); *масса/заряд* МН⁺ 508.

Пример 22: (*S*)-2'-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-2,3'(2'*H*)-дион

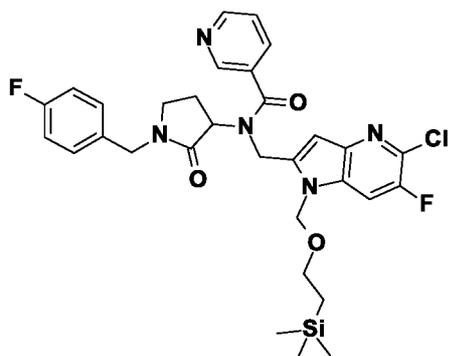
Стадия 1; *rac*-3-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)амино)-1-(4-фторбензил)пирролидин-2-он



Раствор 3-амино-1-(4-фторбензил)пирролидин-2-она (167 мг, 0,80 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли в перемешиваемый раствор 5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-карбальдегида (264 мг, 0,80 ммоль) и смесь перемешивали 2 часа. Добавляли борогидрид натрия (46 мг, 1,22 ммоль), а затем MeOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут и добавляли дополнительное количество борогидрида натрия (46 мг, 1,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 15 минут, гасили насыщенным NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали, используя DCM (5 x 10 мл). Органическую фазу отделяли с помощью картриджа разделения фаз и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, получая указанное в заголовке соединение (318 мг, 76%) в виде смолы.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30°C) -0,05 (9H, s), 0,84 – 0,95 (2H, m), 1,69 (1H, dq), 2,20 (2H, dddd), 3,16 (2H, ddd), 3,49 (3H, ddd), 4,10 (1H, d), 4,23 (1H, d), 4,42 (2H, s), 5,58 (2H, d), 6,58 (1H, s), 6,97 – 7,05 (2H, m), 7,19 (2H, ddd), 7,53 (1H, dd); *масса/заряд* МН⁺ 521.

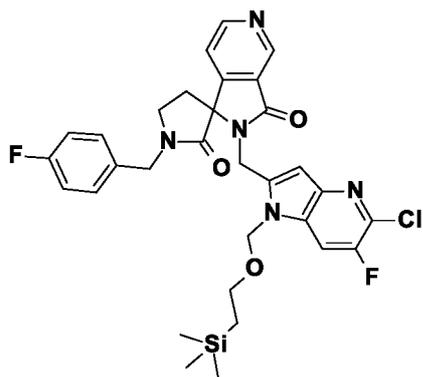
Стадия 2; *rac*-*N*-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*-(1-(4-фторбензил)-2-оксопирролидин-3-ил)никотинамид



Никотиноилхлорид гидрохлорид (72 мг, 0,40 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rac*-3-(((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)амино)-1-(4-фторбензил)пирролидин-2-она (97 мг, 0,19 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (200 мкл, 1,12 ммоль) в DCM (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (114 мг, 97 %) в виде смолы.

¹*H* ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 90°C) -0,10 (9H, s), 0,71 (2H, t), 2,22 (1H, s), 2,29 – 2,38 (1H, m), 3,19 (2H, t), 3,39 (2H, t), 4,29 (1H, d), 4,44 (1H, d), 4,52 (1H, t), 4,70 (1H, d), 4,99 (1H, d), 5,45 – 5,57 (2H, m), 6,92 (1H, s), 7,04 – 7,14 (2H, m), 7,29 (2H, dd), 7,43 (1H, dd), 7,90 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,64 (1H, dd), 8,69 – 8,71 (1H, m); *масса/заряд* МН⁺ 626.

Стадия 3; *rac*-2'-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,4-*c*]пиридин 2,3'(2'*H*)-дион.

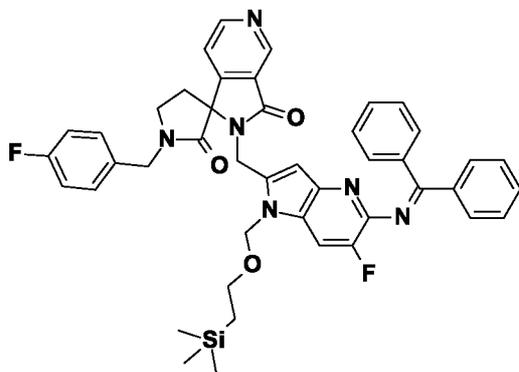


1М раствор бис(триметилсилил)амида калия в THF (401 мкл, 0,40 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор *rac*-*N*-(((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*-(1-(4-фторбензил)-2-оксопирроилидин-3-ил)никотинамида (114 мг, 0,18 ммоль) в THF (5 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, медленно нагревали до -20°C (~60 минут) и гасили муравьиной кислотой (40 мкл, 1,04 ммоль).

Реакционную смесь концентрировали в вакууме и повторно растворяли в DCM (5 мл). Добавляли оксид марганца(IV) (237 мг, 2,73 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 часов. Реакционную смесь отфильтровывали через подушку из целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (23 мг, 20 %) в виде смолы.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30°C) -0,00 (9H, s), 0,82 (1H, ddd), 0,91 (1H, ddd), 2,30 (1H, ddd), 2,57 (1H, ddd), 3,43 (1H, td), 3,52 (1H, dt), 3,61 (2H, dddd), 4,03 (1H, d), 4,48 (1H, d), 5,08 (1H, d), 5,15 (1H, d), 5,52 (1H, d), 5,58 (1H, d), 6,53 – 6,59 (1H, m), 7,07 (1H, dd), 7,1 – 7,23 (4H, m), 7,66 (1H, dd), 8,82 (1H, d), 9,23 (1H, d); *масса/заряд* MH^+ 624.

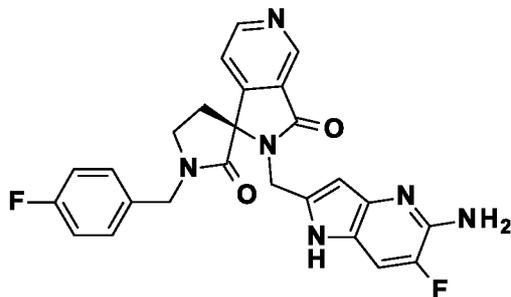
Стадия 4; *rac*-2'-((5-((дифенилметилден)амино)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-2,3'(2'*H*)-дион



Трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (10 мг, 0,01 мкмоль) добавляли в дегазированный раствор *rac*-2'-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-2,3'(2'*H*)-диона (48 мг, 0,08 ммоль), дифенилметанимина (42 мг, 0,23 ммоль), tBuXPhos (10 мг, 0,02 ммоль) и 2-метилпропан-2-олата натрия (30 мг, 0,31 ммоль) в толуоле (3 мл). Реакционную смесь герметично закупоривали в трубку для микроволновой обработки и грели при 70°C в нагревательном блоке в течение 1 часа. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (24 мг, 40%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30°C) -0,10 (9H, s), 0,66 – 0,84 (2H, m), 2,19 (1H, dd), 2,44 (1H, ddd), 3,30 (1H, td), 3,33 – 3,43 (1H, m), 3,43 – 3,55 (2H, m), 3,79 (1H, d), 4,39 (1H, d), 5,00 (2H, s), 5,33 (1H, d), 5,41 (1H, d), 6,39 (1H, s), 6,96 (1H, dd), 7,04 – 7,12 (2H, m), 7,15 (5H, td), 7,20 – 7,25 (2H, m), 7,28 – 7,33 (1H, m), 7,36 – 7,45 (2H, m), 7,46 – 7,53 (1H, m), 7,83 (2H, d), 8,73 (1H, d), 9,15 (1H, d); *масса/заряд* MH^+ 769.

Стадия 5; (S)-2'-((5-амино-6-фтор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,4-c]пиридин]-2,3'(2'H)-дион



Раствор

rac-2'-((5-((дифенилметил)амино)-6-фтор-1-((2-

(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-2,3'(2'*H*)-диона (33 мг, 0,04 ммоль) в 2,2,2-трифторуксусной кислоте (0,5 мл) и воде (0,05 мл) перемешивали при 70°C в течение 20 минут и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeCN (2 мл) и добавляли 30%-ный водн. NH₃ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 70°C в течение 30 минут, охлаждали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая рацемический продукт (20 мг, 100%). Оба энантиомера разделяли с помощью СФХ в следующих условиях: колонка: Phenomenex Lux IC5, 21,2 x 250 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 50% MeOH + 0,1% NH₃/50% scCO₂, расход: 60 мл/мин.; ВРР: 120 бар, температура колонки: 40°C, УФ 220 нм (время удерживания: Изомер 1 – 11,9 минуты и изомер 2 – 14,4 минуты), получая изомер 1 (10 мг, чистота >99, > 99% ee) и изомер 2 (10 мг, чистота >99, > 99% ee).

Изомер 1 (пример 22) - (S)-2'-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-2,3'(2'*H*)-дион

(Предполагаемое стереохимическое строение соединения примера 22 на основе биологической активности по сравнению с другими энантиомерами, а также данные рентгеноструктурного анализа говорят о том, что *S*- энантиомер является предпочтительным и более активным, чем *R*- энантиомер).

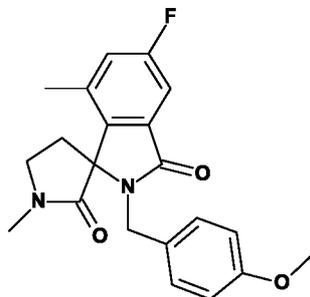
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30°C) 2,29 (1H, ddd), 2,65 (1H, dt), 3,44 – 3,60 (2H, m), 4,33 (1H, d), 4,37 (1H, d), 4,40 (2H, s), 4,71 (1H, d), 5,03 (1H, d), 6,24 (1H, d), 7,01 (1H, dd), 7,06 – 7,14 (2H, m), 7,21 – 7,29 (3H, m), 8,74 (1H, d), 9,12 (1H, d), 9,15 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 475.

Изомер 2 - (R)-2'-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-2,3'(2'*H*)-дион

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30°C) 2,29 (1H, ddd), 2,65 (1H, dt), 3,44 – 3,60 (2H, m), 4,33 (1H, d), 4,37 (1H, d), 4,40 (2H, s), 4,71 (1H, d), 5,03 (1H, d), 6,24 (1H, d), 7,01 (1H, dd), 7,06 – 7,14 (2H, m), 7,21 – 7,29 (3H, m), 8,74 (1H, d), 9,12 (1H, d), 9,15 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 475.

Пример 23: (S)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1',7-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

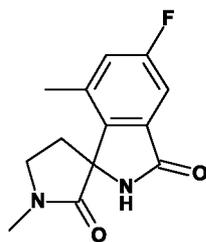
Стадия 1; *rac*-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-1',7-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



Pd118 (63 мг, 0,09 ммоль) вносили в *rac*-7-бром-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (400 мг, 0,92 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (232 мг, 1,85 ммоль) и трехосновный фосфат калия (392 мг, 1,85 ммоль) в диоксане (5 мг) в атмосфере азота при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 часов, охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (30 мг, 88 %) в виде жёлтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 2,20 (3H, s), 2,71 (3H, s), 3,33 (2H, s), 3,46 – 3,60 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,42 (1H, d), 4,59 (1H, d), 6,82 – 6,90 (2H, m), 7,18 – 7,27 (2H, m), 7,28 – 7,39 (2H, m); *масса/заряд* МН⁺ 369.

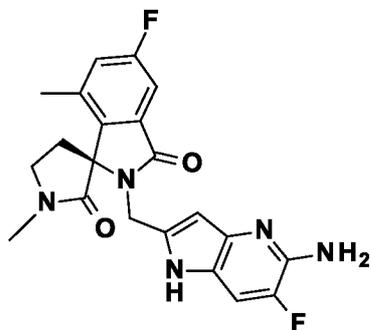
Стадия 2; *rac*-5-фтор-1',7-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



Нитрат аммония церия(IV) (446 мг, 0,81 ммоль) добавляли в *rac*-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-1',7-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (300 мг, 0,81 ммоль) в воде (1,50 мл) и MeCN (3 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (120 мг, 59 %) в виде жёлтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 2,22 (3H, s), 2,49 (1H, d), 2,51 (1H, d), 2,86 (3H, s), 3,53-3,65 (2H, m), 7,21 – 7,33 (2H, m), 9,16 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 249

Стадия 4; (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1',7-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



rac-5-фтор-1',7-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (120 мг, 0,48 ммоль) вносили в 5-хлор-2-(хлорметил)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*] (169 мг, 0,48 ммоль) и карбонат цезия (315 мг, 0,97 ммоль) в DMF (3 мл) под азотом при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов, охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 4% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Фракции упаривали досуха, получая *rac*-2-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1',7-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (100 мг, 37%) в виде грязно-жёлтого твердого вещества.

EPhos Pd G4 (13 мг, 0,01 ммоль) вносили в *rac*-2-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1',7-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (80 мг, 0,14 ммоль), *трет*-бутилкарбамат (17 мг, 0,14 ммоль), карбонат цезия (93 мг, 0,29 ммоль) и EPhos (8 мг, 0,01 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и растворитель удаляли в вакууме. Добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Сырой продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX. Рацемический продукт элюировали из колонки, используя 7М NH₃/MeOH, фракции объединяли и растворитель удаляли в вакууме. Энантиомеры разделяли на хиральной колонке: CHIRALPAK ID, 2*25см, 5мкм; подвижная фаза А: МТВЕ(0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В:EtOH--ВЭЖХ; расход: 18 мл/мин; градиент: от 30 до 30 В за 10 мин; 220/254 нм. Фракции, содержащие

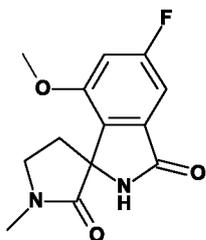
целевое соединение, упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (4 мг, 7%) в виде белого твердого вещества.

(Предполагаемое стереохимическое строение этого соединения на основе биологической активности по сравнению с другими энантиомерами, а также данные рентгеноструктурного анализа говорят о том, что *S*-энантиомер является предпочтительным и более активным, чем *R*-энантиомер).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 2,21 (4H, s), 2,59 – 2,71 (1H, m), 2,74 (3H, s), 3,48 – 3,65 (2H, m), 4,58 (1H, d), 4,78 (1H, d), 6,28 (1H, d), 6,80 (2H, широкий), 7,30 – 7,41 (2H, m), 7,76 (1H, d), 11,34 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 412

Пример 24: (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-7-метокси-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

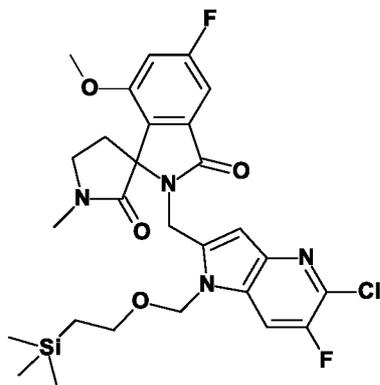
Стадия 1; *rac*-5-фтор-7-метокси-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



Rockphos Pd G3 (0,19 г, 0,23 ммоль) в атмосфере азота вносили в *rac*-7-бром-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (1,00 г, 2,31 ммоль) и карбонат цезия (1,50 г, 4,62 ммоль) в MeOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа, охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием колонки C18, градиент элюирования от 0 до 60% MeOH в воде (0,1% TFA). Чистые фракции упаривали досуха, получая *rac*-(*R*)-5-фтор-7-метокси-2-(4-метоксибензил)-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (0,22 г, 25%) в виде грязно-белого твердого вещества. Нитрат аммония церия (0,86 г, 1,56 ммоль) добавляли к промежуточному соединению (0,20 г, 0,52 ммоль) в воде (1 мл) и MeCN (2 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,13 г, 95%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 2,23 – 2,35 (1H, m), 2,52 – 2,59 (1H, m), 2,83 (3H, s), 3,44 – 3,61 (2H, m), 3,85 (3H, s), 6,96 – 7,03 (1H, m), 7,10 – 7,18 (1H, m), 9,05 (1H, s); *масса/заряд* MH^+ 265

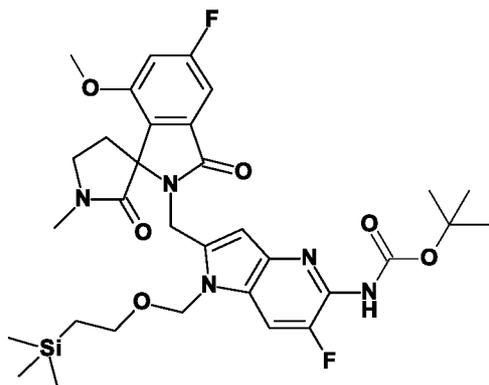
Стадия 2; *рас-2-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-7-метокси-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион*



Гидрид натрия (60%-ный в минеральном масле) (36 мг, 0,91 ммоль) вносили в *рас-5-фтор-7-метокси-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион* (200 мг, 0,76 ммоль) в THF (3 мл) под азотом при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 минут. Затем добавляли 2-(бромметил)-5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин (298 мг, 0,76 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl и экстрагировали, используя EtOAc (25 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (200 мг, 46 %) в виде жёлтого твердого вещества.

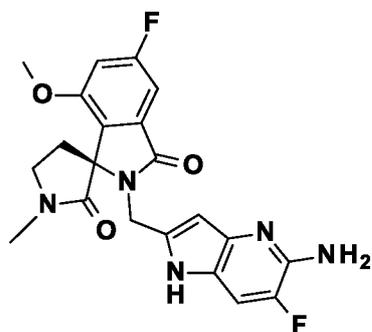
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) -0,11 (9H, s), 0,67 – 0,77 (2H, m), 2,34 – 2,46 (2H, m), 2,70 (3H, s), 3,27 – 3,47 (1H, m), 3,43 – 3,50 (1H, m), 3,47 – 3,60 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,71 – 4,84 (1H, m), 4,95 – 5,11 (1H, m), 5,45 – 5,56 (1H, m), 5,58 (1H, t), 6,65 (1H, d), 7,12 – 7,16 (1H, m), 7,45 – 7,67 (1H, m), 8,25 – 8,32 (1H, m); *масса/заряд* MH^+ 577

Стадия 3; *рас-трет-бутил-(6-фтор-2-((5-фтор-7-метокси-1'-метил-2',3-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)карбамат*



EPhos Pd (28 мг, 0,03 ммоль) вносили в *rac*-2-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-7-метокси-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (200 мг, 0,30 ммоль), *tert*-бутилкарбамат (36 мг, 0,30 ммоль), карбонат цезия (297 мг, 0,91 ммоль) и EPhos (16 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа, охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке неочищенное соединение (150 мг, 75%) в виде жёлтого твердого вещества. *масса/заряд* МН⁺ 658.

Стадия 4; (*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-7-метокси-1'-метилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



2,2,2-Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли в *rac-tert*-бутил-(6-фтор-2-((5-фтор-7-метокси-1'-метил-2',3-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)карбамат (150 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7*M* NH₃/MeOH, фракции объединяли и растворитель удаляли в вакууме. Энантиомеры разделяли на хиральной колонке: CHIRALPAK, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан:

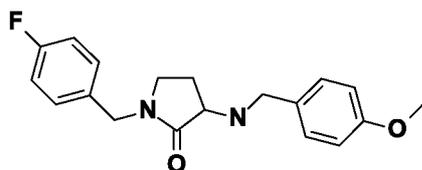
DCM=3: 1(0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 15 мл/мин; градиент: от 50% В до 50% В за 47 мин; длина волны: 220/254 нм. Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (23 мг, 24%) в виде белого твердого вещества.

(Предполагаемое стереохимическое строение этого соединения на основе биологической активности по сравнению с другими энантиомерами, а также данные рентгеноструктурного анализа говорят о том, что *S*- энантиомер является предпочтительным и более активным, чем *R*- энантиомер).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 2,19 – 2,31 (1H, m), 2,38 – 2,49 (1H, m), 2,78 (3H, s), 3,37 – 3,47 (1H, m), 3,48 – 3,58 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,28 (1H, d), 4,89 (1H, d), 5,49 (2H, s), 6,11 (1H, d), 7,08 – 7,15 (1H, m), 7,15 – 7,23 (1H, m), 7,36 (1H, d), 10,65 (1H, d); *масса/заряд* МН⁺ 428

Пример 25: (*S*)-2'-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,3'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-1',2(2'*H*)-дион

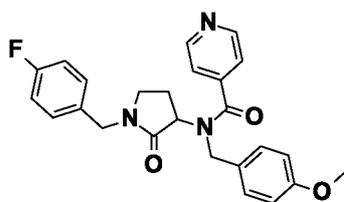
Стадия 1; *rac*-1-(4-Фторбензил)-3-((4-метоксибензил)амино)пирролидин-2-он



4-Метоксибензальдегид (251 мкл, 2,06 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 3-амино-1-(4-фторбензил)пирролидин-2-она (430 мг, 2,06 ммоль) в DCM (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Добавляли борогидрид натрия (138 мг, 3,65 ммоль), а затем MeOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут, гасили насыщенным NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали, используя DCM (3 x 50 мл). Органическую фазу отделяли с помощью картриджа для разделения фаз и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, затем градиент элюирования от 0 до 20% MeOH в EtOAc, получая указанное в заголовке соединение (0,64 г, 94%) в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30°C) 1,78 (1H, dq), 2,22 (1H, dddd), 3,07 – 3,23 (2H, m), 3,45 (1H, t), 3,80 (1H, d), 3,80 (3H, s), 3,84 (1H, d), 4,34 – 4,50 (2H, m), 6,83 – 6,88 (2H, m), 6,96 – 7,04 (2H, m), 7,19 (2H, ddd), 7,24 – 7,29 (2H, m); *масса/заряд* МН⁺ 329.

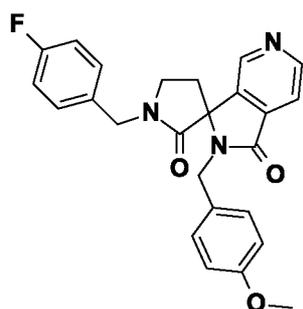
Стадия 2; *rac*-*N*-(1-(4-фторбензил)-2-оксопирролидин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)изоникотинамид



Изоникотинилхлорида гидрохлорид (136 мг, 0,76 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 1-(4-фторбензил)-3-((4-метоксибензил)амино)пирролидин-2-она (125 мг, 0,38 ммоль) и DIPEA (332 мкм, 1,90 ммоль) в DCM (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (159 мг, 96%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 90°C) 2,02 – 2,12 (1H, m), 2,11 – 2,22 (2H, m), 3,11 – 3,22 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,29 (1H, d), 4,32 – 4,41 (1H, m), 4,45 (1H, d), 4,60 (1H, s), 6,89 (2H, d), 7,11 (2H, t), 7,24 (2H, d), 7,26 – 7,34 (2H, m), 7,38 (2H, d), 8,65 (2H, d); *масса/заряд* МН⁺ 434.

Стадия 3; *rac*-1-(4-Фторобензил)-2'-(4-метоксибензил)спиро[пирролидин-3,3'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-1',2(2'*H*)-дион

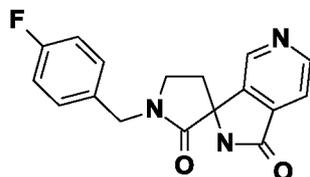


Раствор бис(триметилсилил)амида калия (1М в THF) (807 мкл, 0,81 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор *rac*-*N*-(1-(4-фторобензил)-2-оксопирролидин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)изоникотинамида (140 мг, 0,32 ммоль) в THF (3 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут и нагревали до -20 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь хранили при температуре -20 °C в течение 2 дней. Реакционную смесь гасили муравьиной кислотой (50 мкм, 1,30 ммоль) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (3 мл). Добавляли оксид марганца(IV) (440 мг, 5,06 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Неорганическое твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (26 мг, 19%) в виде смолы.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 27°C) 2,24 (1H, ddd), 2,34 (1H, ddd), 3,24 – 3,34 (1H, m), 3,49 (1H, dt), 3,78 (3H, s), 4,06 (1H, d), 4,41 (1H, d), 4,61 (1H, d), 5,25 (1H, d), 6,75 – 6,85 (2H, m),

7,06 – 7,17 (4H, m), 7,25 – 7,3 (2H, m), 7,81 (1H, dd), 8,52 (1H, d), 8,81 (1H, d); *масса/заряд* MH^+ 432.

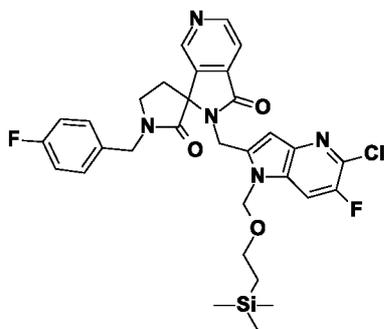
Стадия 4; *rac*-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,3'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-1',2(2'*H*)-дион



Нитрат аммония церия(IV) (182 мг, 0,33 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rac*-1-(4-фторбензил)-2'-(4-метоксибензил)спиро[пирролидин-3,3'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-1',2(2'*H*)-дион (26 мг, 0,06 ммоль) в MeCN (1 мл) и воде (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 45 минут и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (14 мг, 75%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄, 27°C) 2,56 (1H, ddd), 2,65 (1H, ddd), 3,60 (1H, ddd), 3,74 (1H, dt), 4,55 (1H, d), 4,61 (1H, d), 7,09 – 7,16 (2H, m), 7,33 – 7,40 (2H, m), 7,79 (1H, dd), 8,67 (1H, d), 8,79 (1H, d); *масса/заряд* MH^+ 312.

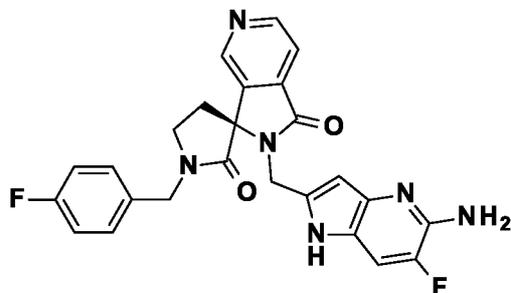
Стадия 5; *rac*-2'-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,3'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-1',2(2'*H*)-дион



Смесь *rac*-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,3'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-1',2(2'*H*)-дион (14 мг, 0,04 ммоль), 5-хлор-2-(хлорметил)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридина (27 мг, 0,08 ммоль), карбоната цезия (51 мг, 0,16 ммоль) и DMA (1 мл) перемешивали при 85°C в течение 3 часов и охлаждали до к.т. Реакционную смесь отфильтровывали и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (23 мг, 80%) в виде смолы.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 27°C) -0,07 (9H, s), 0,75 (1H, ddd), 0,84 (1H, ddd), 2,28 (1H, ddd), 2,55 (1H, ddd), 3,37 (1H, td), 3,45 – 3,60 (3H, m), 4,00 (1H, d), 4,42 (1H, d), 5,03 (1H, d), 5,10 (1H, d), 5,44 (1H, d), 5,50 (1H, d), 6,51 (1H, s), 7,03 – 7,14 (4H, m), 7,59 (1H, dd), 7,81 (1H, dd), 8,43 – 8,52 (1H, m), 8,83 (1H, d); *масса/заряд* MH^+ 624.

Стадия 6; (*S*)-2'-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,3'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-1',2(2'*H*)-дион



Трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (5 мг, 5,41 мкмоль) добавляли в дегазированный раствор *rac*-2'-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,3'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-1',2(2'*H*)-диона (22 мг, 0,04 ммоль), дифенилметанимина (20 мг, 0,11 ммоль), *t*BuXPhos (5 мг, 10,81 мкмоль) и 2-метилпропан-2-олата натрия (14 мг, 0,15 ммоль) в толуоле (2 мл). Реакционную смесь герметично закупоривали в трубку для микроволновой обработки и грели при 80°C в нагревательном блоке в течение 1 часа. После охлаждения до к.т. реакцию смесь гасили 1 каплей муравьиной кислоты и концентрировали в вакууме. Остаток был повторно растворяли в 2,2,2-трифторуксусной кислоте (0,5 мл) и воде (0,05 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 30 минут и концентрировали в вакууме. Добавляли MeCN (1 мл), а затем 30%-ный водн. NH_3 (0,5 мл). Смесь герметично закупоривали и перемешивали при температуре 70°C в течение 30 минут. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая *rac*-2'-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,3'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-1',2(2'*H*)-дион (13 мг, 78%) в виде смолы. Энантиомеры разделяли с помощью СФХ в следующих условиях: колонка: амилоза С УМС, 20 x 250 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 45% MeOH + 0,1% NH_3 / 55% св.крит. CO_2 : 60 мл/мин; ВРР: 120 бар, температура колонки: 40°C, УФ 210 нм (время удерживания: Изомер 1 – 3,3 минуты и изомер 2 – 11,8 минуты), получая изомер 1 (6 мг, чистота >99, > 99% ee) и изомер 2 (5 мг, чистота >99, > 99% ee).

Изомер 1 - (*R*)-2'-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,3'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-1',2(2'*H*)-дион

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 27°C) 2,33 (1H, ddd), 2,71 (1H, dt), 3,48 – 3,66 (2H, m), 4,34 (1H, d), 4,40 (2H, s), 4,40 (1H, d), 4,76 (1H, d), 5,03 (1H, d), 6,27 (1H, d), 7,06 – 7,14 (2H, m), 7,26 (3H, s), 7,78 (1H, dd), 8,49 (1H, d), 8,82 (1H, d), 9,11 (1H, s); *масса/заряд* MH^+ 475.

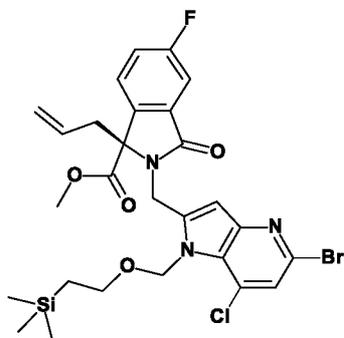
Изимер 2 (пример 25) - (*S*)-2'-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторбензил)спиро[пирролидин-3,3'-пирроло[3,4-*c*]пиридин]-1',2'(2'*H*)-дион

(Предполагаемое стереохимическое строение этого соединения на основе биологической активности по сравнению с другими энантиомерами, а также данные рентгеноструктурного анализа говорят о том, что *S*- энантиомер является предпочтительным и более активным, чем *R*- энантиомер).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 27°C) 2,33 (1H, ddd), 2,71 (1H, dt), 3,48 – 3,66 (2H, m), 4,34 (1H, d), 4,40 (2H, s), 4,40 (1H, d), 4,76 (1H, d), 5,03 (1H, d), 6,27 (1H, d), 7,06 – 7,14 (2H, m), 7,26 (3H, s), 7,78 (1H, dd), 8,49 (1H, d), 8,82 (1H, d), 9,11 (1H, s); *масса/заряд* MH^+ 475

Пример 26: (*S*)-5-амино-2-((5-фтор-1'-((1-метилциклопропил)метил)-2',3'-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-7-карбонитрил

Стадия 1: Метил-(*S*)-1-аллил-2-((5-бром-7-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат

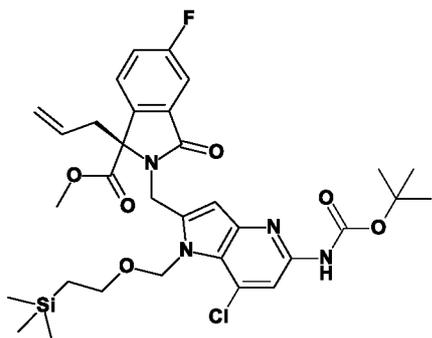


Гидрид натрия (60%-ный в минеральном масле) (0,29 г, 7,26 ммоль) добавляли к метил-(*S*)-1-аллил-5-фтор-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилату (1,73 г, 6,93 ммоль) в DMF (20 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Добавляли 5-бром-2-(бромметил)-7-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин (3,00 г, 6,60 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в петролейном

эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (3,85 г, 94%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) -0,09 (9H, s), 0,77 – 0,88 (2H, m), 3,08 (3H, s), 3,12 – 3,32 (2H, m), 3,52 – 3,65 (2H, m), 4,77 (1H, d), 4,83 – 5,12 (3H, m), 5,25 (1H, d), 5,67 (1H, d), 5,92 (1H, d), 6,85 (1H, s), 7,41 – 7,70 (4H, m); *масса/заряд* МН⁺ 622

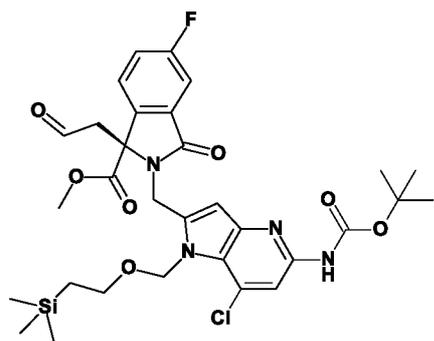
Стадия 2: Метил-(S)-1-аллил-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-хлор-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат



Метил-(S)-1-аллил-2-((5-бром-7-хлор-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат (3,80 г, 6,10 ммоль) добавляли к трис(дибензилиденацетон)-дипалладию(0) (1,12 г, 1,22 ммоль), трет-бутилкарбамату (0,71 г, 6,10 ммоль), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантену (0,71 г, 1,22 ммоль) и карбонату цезия (3,97 г, 12,20 ммоль) в диоксане (20 мл) в атмосфере азота при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов, охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (3,00 г, 75%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) -0,06 (9H, d), 0,84 – 0,89 (2H, m), 1,48 (9H, s), 3,01 – 3,10 (3H, m), 3,13 – 3,33 (2H, m), 3,54 – 3,71 (2H, m), 4,67 – 4,81 (1H, m), 4,84 – 5,15 (3H, m), 5,28 (1H, d), 5,63 (1H, d), 5,90 (1H, d), 6,69 (1H, s), 7,47 – 7,59 (1H, m), 7,59 – 7,71 (2H, m), 7,76 (1H, s), 9,84 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 659

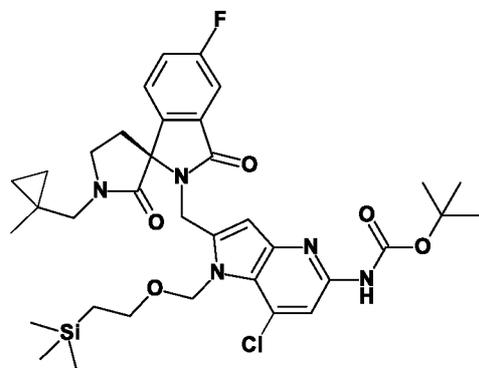
Стадия 3: Метил-(S)-2-((5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-хлор-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат



Диоксидооксид калия дигидрат (0,08 г, 0,20 ммоль) добавляли к метил-(*S*)-1-аллил-2-((5-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-7-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилату (2,70 г, 4,10 ммоль), периодату натрия (3,50 г, 16,38 ммоль) и 2,6-диметилпиридину (0,88 г, 8,19 ммоль) в диоксане (75 мл) и воде (25 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (2 x 200 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соляным раствором, сушили над MgSO₄ и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (1,80 г, 66 %) в виде жёлтой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) -0,03 (9H, s), 0,72 – 0,92 (2H, m), 1,54 (9H, s), 3,27 – 3,41 (2H, m), 3,54 – 3,61 (5H, m), 4,96 (1H, d), 5,22 – 5,38 (1H, m), 5,71 (1H, d), 5,89 (1H, d), 6,38 (1H, s), 7,29 – 7,37 (2H, m), 7,48 – 7,55 (1H, m), 7,57 – 7,64 (1H, m), 7,95 (1H, s), 9,20 (1H, d); масса/заряд МН⁺ 661

Стадия 4: *tert*-Бутил-(*S*)-(7-хлор-2-((5-фтор-1'-((1-метилциклопропил)метил)-2',3-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)карбамат

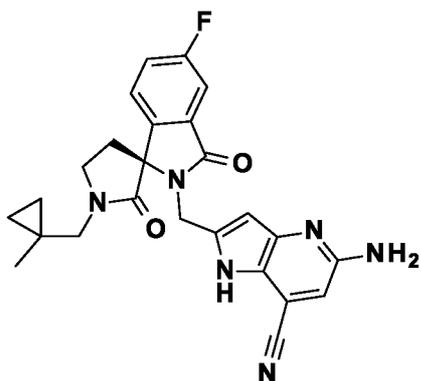


Ацетат натрия (112 мг, 1,36 ммоль) добавляли к метил-(*S*)-2-((5-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-7-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилату) (450 мг,

0,68 ммоль) и (1-метилциклопропил)метанамину гидрохлориду (99 мг, 0,82 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (10 мл) при к.т. Через 1 час добавляли триацетоксиборогидрид натрия (288 мг, 1,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Растворитель удаляли и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,42 г, 88%) в виде бледно-желтого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) -0,10 (9H, s), 0,24 – 0,46 (4H, m), 0,60 – 0,82 (2H, m), 0,90 (3H, s), 1,47 (9H, s), 2,35 – 2,49 (2H, m), 2,76 (1H, d), 3,19 (1H, d), 3,42 – 3,63 (3H, m), 3,83 (1H, q), 4,62 (1H, d), 5,18 (1H, d), 5,61 (1H, d), 5,74 – 5,88 (1H, m), 6,48 (1H, s), 7,42 – 7,83 (4H, m), 9,77 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 698

Стадия 5: (S)-5-амино-2-((5-фтор-1'-((1-метилциклопропил)метил)-2',3'-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-7-карбонитрил



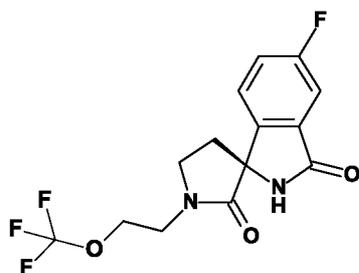
Трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (108 мг, 0,12 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(S)-(7-хлор-2-((5-фтор-1'-((1-метилциклопропил)метил)-2',3'-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)карбамату) (410 мг, 0,59 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцену) (130 мг, 0,23 ммоль), цианиду цинка (69 мг, 0,59 ммоль) и цинку (8 мг, 0,12 ммоль) в диоксане (0,5 мл) в атмосфере азота при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов, охлаждали, отфильтровали через подушку из Celite® и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C). Чистые фракции упаривали досуха, получая *трет*-бутил-(S)-(7-циано-2-((5-фтор-1'-((1-метилциклопропил)метил)-2',3'-диоксоспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)карбамат в виде коричневой смолы. Добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (10 мл, 129,80 ммоль) и

реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Растворитель удаляли в вакууме и сырой продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7M NH₃/MeOH, и чистые фракции упаривали досуха, получая сырой продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (85 мг, 32%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 0,25 – 0,55 (4H, m), 0,97 (3H, s), 2,37 – 2,50 (2H, m), 2,93 (1H, d), 3,36 (1H, d), 3,48 – 3,58 (1H, m), 3,79 – 3,90 (1H, m), 4,30 (1H, d), 5,03 (1H, d), 5,78 (2H, s), 6,13 (1H, s), 6,59 (1H, s), 7,39 – 7,79 (3H, m), 11,60 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 459

Пример 27: (S)-2-((5-амино-6-хлор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2-(трифторметокси)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

Стадия 1: (S)-5-фтор-1'-(2-(трифторметокси)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

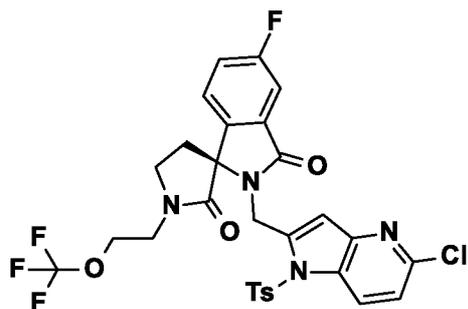


2-(Трифторметокси)этан-1-амин (2,92 г, 22,62 ммоль) добавляли к метилу (S)-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат (8,00 г, 21,54 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (80 мл). Через 1 час добавляли триацетоксиборогидрид натрия (10,96 г, 51,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% петролейного эфира в EtOAc. Чистые фракции упаривали досуха, получая *rac*-(R)-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-1'-(2-(трифторметокси)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (9,50 г, 97%). Материал добавляли к нитрату аммония церия(IV) (23,02 г, 42,00 ммоль) в MeCN (70 мл) и воде (35 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 200 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире (60-90°C) и градиент элюирования от 0 до 25% MeOH в DCM. Рацемический сырой продукт очищали с помощью препаративной

хиральной ВЭЖХ. Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (4,50 г, 65%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 2,36 – 2,50 (2H, m), 3,50 – 3,61 (1H, m), 3,58 – 3,68 (1H, m), 3,68 – 3,84 (2H, m), 4,21 – 4,34 (2H, m), 7,41 – 7,55 (3H, m), 9,10 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 333

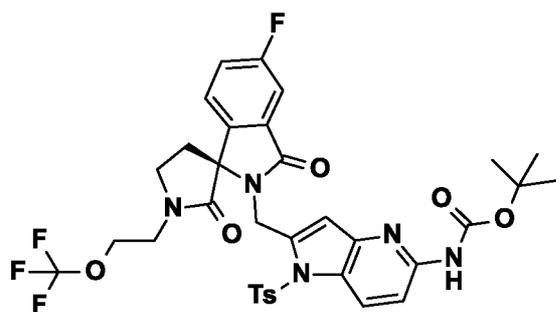
Стадия 2: ((S)-2-((5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2-(трифторметокси)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



Гидрид натрия (60% в минеральном масле) (66 мг, 1,66 ммоль) добавляли в (S)-5-фтор-1'-(2-(трифторметокси)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (460 мг, 1,39 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C и реакцию смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Добавляли 2-(бромметил)-5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин (720 мг, 1,80 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при к.т. в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl, подщелачивали насыщенным NaHCO₃ (25 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (3 x 25 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,45 г, 50%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 2,38 (3H, s), 2,52 – 2,63 (2H, m), 3,49 – 3,61 (2H, m), 3,73 – 3,84 (1H, m), 3,84 – 3,95 (1H, m), 4,20 – 4,34 (2H, m), 4,68 (1H, d), 5,24 (1H, d), 6,73 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,43 – 7,50 (2H, m), 7,51 – 7,67 (3H, m), 7,86 – 7,93 (2H, m), 8,38 – 8,44 (1H, m); *масса/заряд* МН⁺ 651

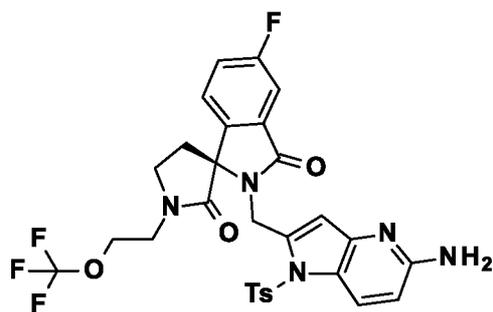
Стадия 3: трет-Бутил-(S)-2-((5-фтор-2',3-диоксо-1'-(2-(трифторметокси)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-1-тозил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)карбамат



XPhos Pd G2 (53 мг, 0,07 ммоль) вносили в (S)-2-((5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2-(трифторметокси)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (443 мг, 0,68 ммоль), дидцклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (32 мг, 0,07 ммоль), карбонат цезия (443 мг, 1,36 ммоль) и *трет*-бутилкарбамат (239 мг, 2,04 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) в атмосфере азота при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 часов, охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,26 г, 51%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 1,46 (9H, s), 1,99 (1H, s), 2,36 (3H, s), 3,51 – 3,58 (2H, m), 3,74 – 3,90 (2H, m), 4,04 (1H, q), 4,24 – 4,30 (2H, m), 4,63 (1H, d), 5,23 (1H, d), 6,51 (1H, s), 7,43 (2H, d), 7,53 – 7,63 (3H, m), 7,78 (1H, d), 7,82 – 7,86 (2H, m), 8,30 (1H, d), 9,74 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 732

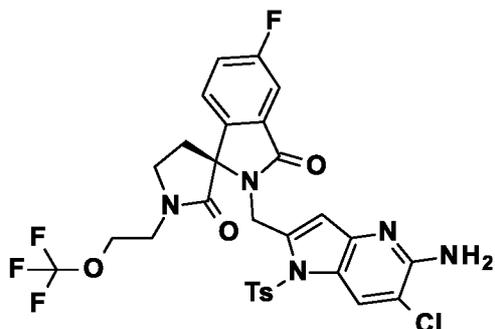
Стадия 4: (S)-2-((5-амино-1-тозил-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2-(трифторметокси)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



трет-Бутил-(S)-2-((5-фтор-2',3-диоксо-1'-(2-(трифторметокси)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-1-тозил-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил)карбамат (246 мг, 0,34 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) 2,2,2-трифторуксусной кислоте (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с использованием колонки SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7 М NH₃/MeOH, и фракции

выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с колонкой C18-flash, градиент элюирования от 0 до 100% MeOH в воде (0,1% NH₄HCO₃). Чистые фракции выпаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,13 г, 62%) в виде белого твердого вещества. *масса/заряд* MH⁺ 632.

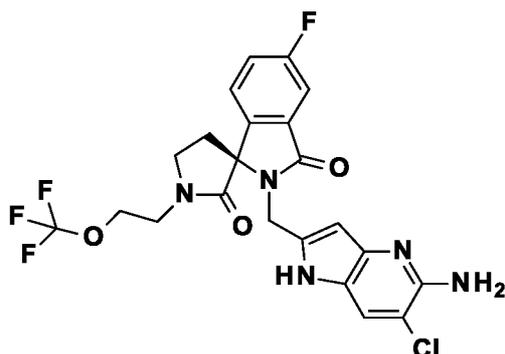
Стадия 5: (*S*)-2-((5-Омино-6-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2-(трифторметокси)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



N-хлоросукцинимид (19 мг, 0,14 ммоль) добавляли в (*S*)-2-((5-амино-1-тозил-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2-(трифторметокси)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (93 мг, 0,14 ммоль) в DMF (5 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 часов. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли, используя EtOAc (50 мл), и последовательно промывали водой (2 x 50 мл) и насыщенным соляным раствором (20 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% DCM в EtOAc. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (60 мг, 64 %) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 1,23 (2H, s), 2,37 (3H, s), 3,50 – 3,57 (2H, m), 3,75 – 3,91 (2H, m), 4,25 (2H, dd), 4,53 (1H, d), 5,17 (1H, d), 6,24 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,44 (2H, d), 7,57 – 7,60 (2H, m), 7,80 (2H, d), 8,07 (1H, d) (1H под сигналом от DMSO); *масса/заряд* MH⁺ 666

Стадия 6; (*S*)-2-((5-амино-6-хлор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2-(трифторметокси)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

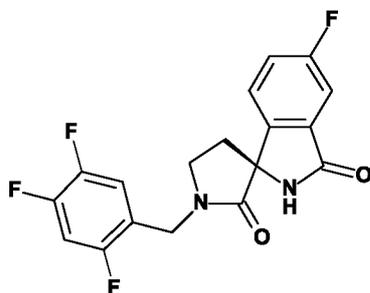


Тригидрат фторида тетрабутиламмония (78 мг, 0,25 ммоль) вносили в (*S*)-2-((5-амино-6-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2-(трифторметокси)этил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (55 мг, 0,08 ммоль) в MeCN (1 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с колонкой C18-flash, градиент элюирования от 0 до 100% MeCN в воде (0,1% NH₄HCO₃). Фракции упаривали досуха и загрязненный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (5 мг, 12%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 2,40 (2H, d), 3,47 – 3,74 (4H, m), 3,76 – 3,88 (1H, m), 4,20 – 4,35 (3H, m), 5,01 (1H, d), 5,73 (1H, s), 6,10 (1H, s), 7,46 – 7,64 (4H, m), 10,84 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 512

Пример 28: (*S*)-2-((6-амино-4-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2,4,5-трифторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

Стадия 1; (*S*)-5-фтор-1'-(2,4,5-трифторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

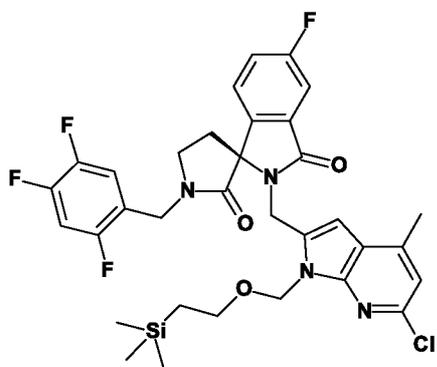


Метил-(*S*)-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-1-(2-оксоэтил)изоиндолин-1-карбоксилат (1,50 г, 4,04 ммоль) и 2,4,5-трифторбензиламин (0,78 г, 4,85 ммоль) загружали в колбу с 1,2-дихлорэтаном (30 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,46 мл, 8,08 ммоль), затем триацетоксиборогидрид натрия (1,71 г, 8,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов, охлаждали, разбавляли, используя DCM (100 мл), и промывали насыщенным NaHCO₃ (100 мл). Органическую фазу пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли в вакууме, получая сырой (*S*)-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-1'-(2,4,5-трифторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион в виде белой пены (1,96 г, 4,04 ммоль). Неочищенный (*S*)-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-1'-(2,4,5-трифторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (1,96 г, 4,04 ммоль) загружали в колбу с MeCN (30 мл) и водой (15 мл). Добавляли нитрат аммония церия(IV) (6,64 г, 12,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут.

Реакционную смесь разделяли между DCM (100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане. Чистые фракции испаряли досуха, получая указанное в заголовке соединение (1,06 г, 72%) в виде грязно-белого кристаллического вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 30°C) 2,41 (1H, ddd), 2,52 – 2,56 (1H, m), 3,53 (1H, td), 3,66 (1H, dt), 4,52 (2H, s), 7,45 (3H, qt), 7,50 – 7,57 (1H, m), 7,61 (1H, ddd), 9,11 (1H, s); *масса/заряд* MH^+ 365.

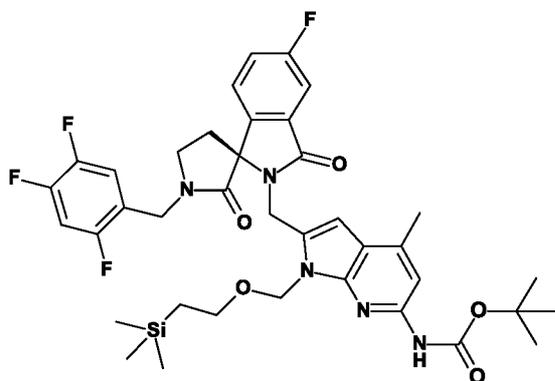
Стадия 2; (S)-2-((6-хлор-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2,4,5-трифторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



(S)-5-Фтор-1'-(2,4,5-трифторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (200 мг, 0,55 ммоль) загружали в колбу с сухим DMF (2 мл). Добавляли карбонат цезия (537 мг, 1,65 ммоль), затем 6-хлор-2-(хлорметил)-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (209 мг, 0,60 ммоль), растворенный в сухом ДМФ (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали водой (2 x 50 мл), соляным раствором (50 мл), пропускали через разделитель фаз и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (320 мг, 87%) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 30°C) -0,12 (9H, s), 0,71 (2H, ddd), 2,43 (5H, s), 3,35 (1H, ddd), 3,43 (2H, dtd), 3,62 – 3,73 (1H, m), 4,36 (2H, s), 4,57 (1H, d), 5,16 (1H, d), 5,50 (1H, d), 5,62 (1H, d), 6,45 (1H, s), 7,02 (1H, d), 7,37 – 7,45 (1H, m), 7,49 – 7,63 (4H, m); *масса/заряд* MH^+ 673

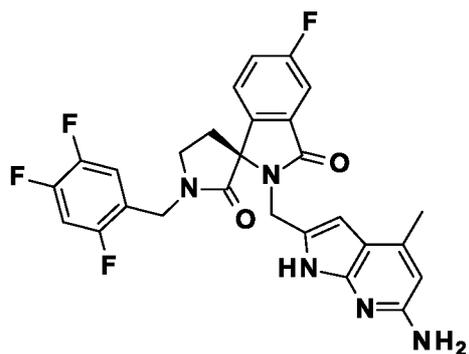
Стадия 3; *трет*-бутил-(*S*)-2-((5-фтор-2',3-диоксо-1'-(2,4,5-трифторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)карбамат



(*S*)-2-((6-хлор-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2,4,5-трифторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (350 мг, 0,52 ммоль), *трет*-бутилкарбамат (305 мг, 2,60 ммоль) и карбонат цезия (508 мг, 1,56 ммоль) загружали в колбу с 1,4-диоксаном (2 мл). Реакцию дегазировали в течение 15 минут, добавляли XPhos Pd G2 (40,9 мг, 0,05 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа. Реакционной смеси давали охладиться и разбавляли, используя EtOAc (20 мл), промывали водой (20 мл) и соляным раствором (20 мл). Органическую фазу пропускали через фильтр для разделения фаз и растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (330 мг, 84%) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) -0,13 (9H, s), 0,54 – 0,65 (1H, m), 0,71 (1H, dt), 1,27 – 1,31 (1H, m), 1,46 (9H, s), 2,37 (4H, d), 3,32 (1H, d), 3,37 – 3,43 (2H, m), 3,60 – 3,71 (1H, m), 4,29 – 4,41 (2H, m), 4,50 (1H, d), 5,17 (1H, d), 5,43 (1H, d), 5,57 (1H, d), 6,28 (1H, s), 7,36 – 7,40 (1H, m), 7,41 – 7,47 (1H, m), 7,48 – 7,67 (4H, m), 9,36 (1H, s); *масса/заряд* МН⁺ 754

Стадия 4: (*S*)-2-((6-амино-4-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1'-(2,4,5-трифторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

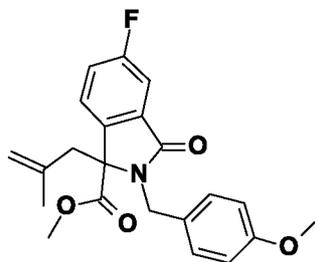


трет-Бутил-(S)-(2-((5-фтор-2',3-диоксо-1'-(2,4,5-трифторбензил)спиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2-ил)метил)-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)карбамат (330 мг, 0,44 ммоль) загружали в колбу с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (1997 мг, 17,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. 2,2,2-трифторуксусную кислоту удаляли в вакууме и остаток растворяли в MeCN (4 мл). Добавляли гидроксид аммония (28-30%-ный в воде) (2045 мкл, 52,53 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 часов, а затем оставляли на ночь. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевое соединение, упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (14 мг, 61%) в виде кремового твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 30°C) 2,22 (3H, d), 2,35 – 2,42 (2H, m), 3,31 – 3,38 (1H, m), 3,59 – 3,69 (1H, m), 4,14 (1H, d), 4,51 (2H, q), 4,97 – 5,09 (1H, m), 5,41 (2H, s), 5,97 (1H, d), 6,04 (1H, d), 7,45 – 7,53 (2H, m), 7,56 (2H, dt), 7,64 (1H, ddd), 10,66 (1H, d); *масса/заряд* МН⁺ 524

Пример 29: (1*S*,5'*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1',5'-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

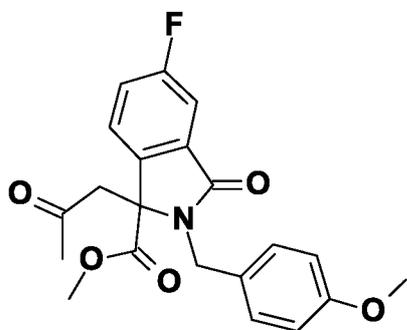
Стадия 1; *rac*-Метил-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-1-(2-метилаллил)-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат EN11657-70-01



3-Бром-2-метилпроп-1-ен (350 мкл, 3,45 ммоль) вносили в перемешиваемую смесь *rac*-метил-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилат (508 мг, 1,54 ммоль), карбонат калия (682 мг, 4,94 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 90 минут, а затем при КТ в течение 36 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (10 мл) и водой (10 мл), а затем экстрагировали, используя DCM (3 x 15 мл). Органическую фазу пропускали через картридж для разделения фаз и растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гептане. Чистые фракции испаряли досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,53 г, 89%) в виде воскообразного твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30°C) 1,17 – 1,23 (3H, m), 3,07 (3H, s), 3,09 (1H, d), 3,17 (1H, d), 3,77 (3H, s), 4,26 (1H, d), 4,45 – 4,53 (1H, m), 4,67 (1H, p), 5,13 (1H, d), 6,80 – 6,85 (2H, m), 7,22 (1H, td), 7,28 – 7,35 (3H, m), 7,54 (1H, dd); *масса/заряд* MH^+ 384

Стадия 2; *rac*-метил-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-1-(2-оксопропил)изоиндолин-1-карбоксилат

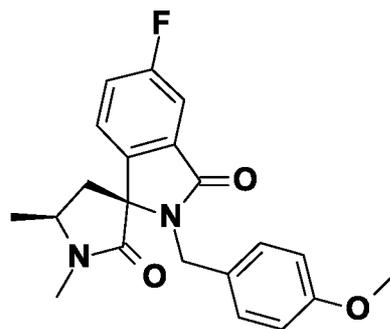


В раствор периодата натрия (1149 мг, 5,37 ммоль) в воде (5 мл) вносили раствор *rac*-метил-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-1-(2-метилаллил)-3-оксоизоиндолин-1-карбоксилата (515 мг, 1,34 ммоль) в DCM (5 мл). Добавляли хлорида рутения(III) гидрат (7 мг, 0,03 ммоль), смесь перемешивали при к.т. в течение 18 часов. Реакционную смесь осторожно гасили раствором метабисульфита натрия (10% водный, 15 мл) и экстрагировали, используя DCM (10 мл). Органическую фазу пропускали через картридж для разделения фаз и растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гептане. Чистые фракции упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,38 г, 74%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30°C) 1,52 (3H, s), 2,82 (1H, d), 3,37 (1H, d), 3,68 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,37 (1H, d), 5,27 (1H, d), 6,73 – 6,85 (2H, m), 7,11 (2H, d), 7,25 (1H, td), 7,52 (1H, dd), 7,57 (1H, dd); *масса/заряд* MH^+ 386

Стадия 3; *rel*-(1*S*,5'*S*)-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-1',5'-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

AND Enantiomer

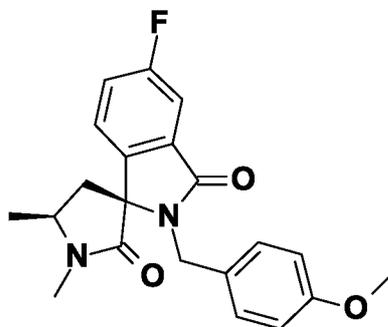


Триацетоксиборогидрид натрия (458 мг, 2,16 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор метил 5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-1-(2-оксопропил)изоиндолин-1-карбоксилата (380 мг, 0,99 ммоль), ацетата натрия (404 мг, 4,93 ммоль) и метанамина гидрохлорида (333 мг, 4,93 ммоль) в трубке для микроволновой обработки. Трубку для микроволновой обработки герметично закрывали, реакцию смесь нагревали при 70°C в течение 13 часов в микроволновом реакторе и охлаждали до к.т. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл). Органическую фазу пропускали через картридж для разделения фаз и растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая *rel*-(1*S*,5'*S*)-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-1',5'-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (32 мг, 9%) в виде белого твердого вещества, *rel*-(1*R*,5'*S*)-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-1',5'-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион (43 мг, 12%) в виде белого твердого вещества.

(Примечание: Относительные стереохимические структуры этих соединений определяли с помощью экспериментов 2D ЯМР).

***rel*-(1*S*,5'*S*)-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-1',5'-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион**

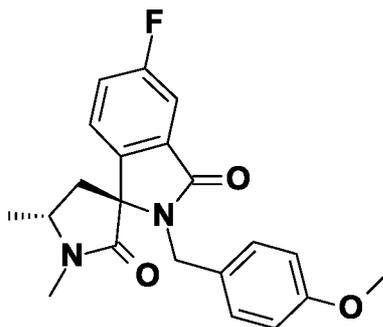
AND Enantiomer



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30°C) 1,25 (3H, d), 1,93 (1H, dd), 2,28 (1H, dd), 2,96 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,80 – 3,89 (1H, m), 3,98 (1H, d), 5,30 (1H, d), 6,81 – 6,87 (2H, m), 7,13 – 7,25 (4H, m), 7,56 (1H, ddd); масса/заряд МН⁺ 369.

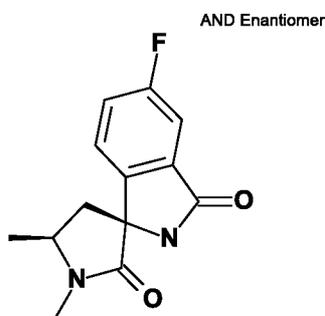
***rel*-(1*R*,5'*S*)-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-1',5'-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион**

AND Enantiomer



1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 30°C) 1,33 (3H, d), 2,01 (1H, dd), 2,48 (1H, dd), 2,73 (3H, s), 3,45 – 3,55 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,37 (1H, d), 4,84 (1H, d), 6,81 – 6,86 (2H, m), 7,18 – 7,27 (4H, m), 7,56 (1H, ddd); *масса/заряд* MH^+ 369.

Стадия 4; *rel*-(1*S*,5'*S*)-5-фтор-1',5'-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



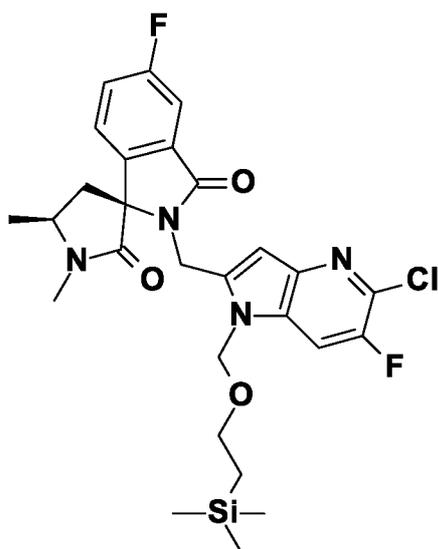
Нитрат аммония церия(IV) (208 мг, 0,38 ммоль) вносили в перемешиваемый раствор *rel*-(1*S*,5'*S*)-5-фтор-2-(4-метоксибензил)-1',5'-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-диона (28 мг, 0,08 ммоль) в MeCN (2 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали 30 минут, а затем экстрагировали, используя DCM (3 x 10 мл). Органическую фазу пропускали через картридж для разделения фаз и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, получая указанное в заголовке соединение (16 мг, 83%) в виде смолы.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 30°C) 1,42 (3H, d), 2,11 (1H, dd), 2,70 (1H, dd), 2,96 (3H, s), 3,93 (1H, h), 6,92 (1H, s), 7,21 – 7,25 (2H, m), 7,47 – 7,53 (1H, m); *масса/заряд* MH^+ 249.

JACS 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 30°C) 1,42 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H), 2,11 (dd, $J = 13,5, 7,7$ Гц, 1H), 2,70 (dd, $J = 13,5, 6,7$ Гц, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,93 (h, $J = 6,3$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,21 – 7,25 (m, 2H), 7,47 – 7,53 (m, 1H).

Стадия 5; *rel*-(1*S*,5'*S*)-2-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1',5'-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

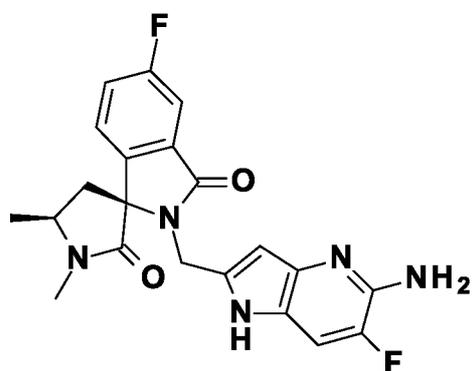
AND Enantiomer



Смесь *rel*-(1*S*,5'*S*)-5-фтор-1',5'-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-диона (15,7 мг, 0,06 ммоль), 5-хлор-2-(хлорметил)-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридина (38 мг, 0,11 ммоль), карбоната цезия (72 мг, 0,22 ммоль) и DMA (1 мл) перемешивали при 85°C в течение 3 часов и затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь отфильтровывали и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (27 мг, 75%) в виде смолы.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30°C) -0,08 (9H, s), 0,74 (1H, ddd), 0,84 (1H, ddd), 1,28 (3H, d), 1,99 – 2,06 (1H, m), 2,33 (1H, dd), 2,75 (3H, s), 3,46 – 3,58 (2H, m), 3,85 (1H, dt), 4,95 (1H, d), 5,11 (1H, d), 5,46 (1H, d), 5,52 (1H, d), 6,52 (1H, s), 7,17 (1H, dd), 7,23 (1H, td), 7,54 – 7,60 (2H, m); масса/заряд МН⁺ 561.

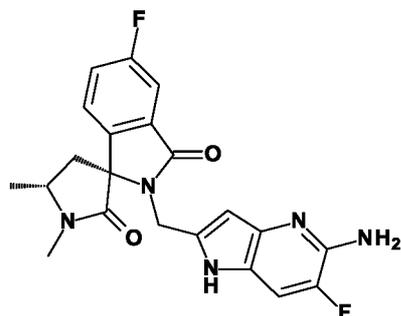
Стадия 6; (1*S*,5'*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1',5'-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



Трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (6 мг, 6,68 мкмоль) добавляли в дегазированный раствор *rel*-(1*S*,5'*S*)-2-((5-хлор-6-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1',5'-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-диона (25 мг, 0,04 ммоль),

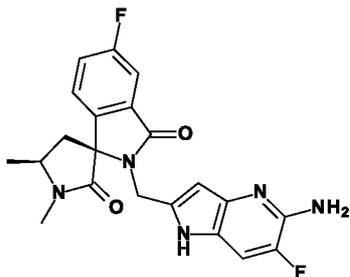
дифенилметиламина (16 мг, 0,09 ммоль), tBuXPhos (6 мг, 0,01 ммоль) и 2-метилпропан-2-олата натрия (17 мг, 0,18 ммоль) в толуоле (3 мл) в трубке для микроволновой обработки. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1 часа в микроволновом реакторе, а затем перемешивали при 70°C в нагревательном блоке в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и воду (0,05 мл) и реакцию перемешивали при к.т. в течение 2 часов и концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в MeCN (1 мл) и добавляли 28-30%-ный аммиак в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 часов, отфильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая рацемический продукт (8 мг, 41%). Энантиомеры разделяли с помощью СФХ в следующих условиях: колонка: Phenomenex Lux iC5, 21,2 x 250 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 45% MeOH + 0,1% NH₃/55% scCO₂, расход: 60 мл/мин.; ВРР: 120 бар, температура колонки: 40°C, УФ 220 нм (время удерживания: Изомер 1 – 6,8 минуты и изомер 2 – 8,5 минуты), получая изомер 1 (1,6 мг, чистота >99, > 99% ee) и изомер 2 (2,5 мг, чистота >99, > 99% ee).

Изомер 1 - (1*R*,5'*R*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1',5'-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30°C) 1,45 (3H, d), 2,29 (1H, dd), 2,44 (1H, dd), 3,00 (3H, s), 3,94 (1H, dt), 4,29 (1H, d), 4,37 (2H, s), 5,04 (1H, d), 6,28 (1H, d), 7,17 – 7,25 (3H, m), 7,53 (1H, dd), 9,34 (1H, s); масса/заряд МН⁺ 411.

Изомер 2 (пример 29) - (1*S*,5'*S*)-2-((5-амино-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)-5-фтор-1',5'-диметилспиро[изоиндолин-1,3'-пирролидин]-2',3-дион

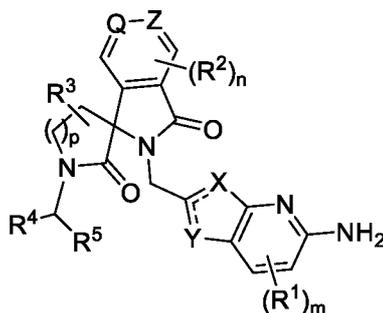


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30°C) 1,45 (3H, d), 2,29 (1H, dd), 2,44 (1H, dd), 3,00 (3H, s), 3,94 (1H, dt), 4,29 (1H, d), 4,37 (2H, s), 5,04 (1H, d), 6,28 (1H, d), 7,17 – 7,25 (3H, m), 7,53 (1H, dd), 9,34 (1H, s); *масса/заряд* MH^+ 411.

(Предполагаемое стереохимическое строение этого соединения в четвертичном центре на основе биологической активности по сравнению с другими энантиомерами, а также данные рентгеноструктурного анализа говорят о том, что *S*- энантиомер является предпочтительным и более активным, чем *R*- энантиомер; относительная стереохимическая конфигурация примера 29 уже подтверждена ЯМР-анализом предыдущего промежуточного соединения со стадии 3).

Формула изобретения

- 1) Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



(I)

где:

кольцо, содержащее X и Y, является пирролом, а X представляет собой NH, и Y представляет собой CH, или X представляет собой CH, и Y представляет собой NH;

Z выбран из CH, CF, CCl или, если Q не является N, то N;

Q выбран из CH, CF, CCl или, если Z не является N, то N;

m принимает значения 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1 или 2;

p принимает значения 1 или 2;

R¹ в каждом случае независимо выбран из F, Cl, CN, Me, CF₃, C₁-C₃ алкила, циклопропила, C₁-C₃ фторалкила, OMe или C₁-C₃ алкоксигруппы;

R² в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Me, MeO и CF₃;

R³ представляет собой H, Me, C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ фторалкил;

R⁴ представляет собой H, Me или C₁-C₃ алкил;

R⁵ представляет собой H, Me, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ фторалкил, CH₂OMe, CH₂OCHF₂, CH₂OCHF₃, CH₂O(C₁-C₃ алкил), CH₂O(C₁-C₃ фторалкил), C(CH₂CH₂)R⁶, CCR⁷, CH₂R⁸, R⁹ или CH₂R¹⁰;

R⁶ представляет собой H, Me, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH или CH₂OMe;

R⁷ представляет собой H, Me, циклопропил, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ фторалкил, C₃-C₆ циклоалкил или 5-членную гетероарильную группу, необязательно содержащую заместители Me, C₁-C₃ алкил, F или Cl;

R⁸ представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно содержащий заместители Me, C₁-C₃ алкил, F или Cl;

R⁹ представляет собой необязательно содержащую заместители фенильную, 5- или 6-членную гетероарильную группу или бициклическую гетероарильную группу; и

R¹⁰ представляет собой необязательно содержащую заместители фенильную, 5- или 6-членную гетероарильную группу или бициклическую гетероарильную группу.

- 2) Соединение согласно п. 1, где Y представляет собой N.
- 3) Соединение согласно п. 1, где X представляет собой N.
- 4) Соединение согласно любому из предыдущих пунктов, где r равно 1.
- 5) Соединение согласно любому из предыдущих пунктов, где Z представляет собой CF, и Q представляет собой CH, CF или CCl.
- 6) Соединение согласно любому из предыдущих пунктов, где m принимает значения 1 или 2, и где по меньшей мере одна группа R¹ представляет собой F.
- 7) Соединение согласно любому из предыдущих пунктов, где R³ представляет собой H.
- 8) Соединение согласно любому из предыдущих пунктов, где n равно 0.
- 9) Соединение согласно любому из предыдущих пунктов, где R⁵ представляет собой R⁹.
- 10) Соединение согласно любому из пп. 1-8, где R⁵ представляет собой CH₂R⁸ или CH₂R¹⁰.
- 11) Соединение согласно любому из пп. 1-8, где R⁵ представляет собой CCR⁷.
- 12) Фармацевтический состав, содержащий соединение согласно любому из предыдущих пунктов.
- 13) Соединение согласно любому из пп. 1-11 для применения в качестве лекарственного препарата.
- 14) Способ лечения пациента, нуждающегося в этом, включающий в себя введение соединения согласно любому из пп. 1-11.
- 15) Соединение согласно любому из пп. 1-11 для применения в изготовлении лекарственного препарата.
- 16) Применение согласно п. 13 или п. 15 или способ согласно п. 14, где применение, лекарственный препарат или способ предназначены для лечения рака, где, необязательно, рак выбран из рака поджелудочной железы, колоректального рака, рака матки, рака желчных протоков, рака желудка, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака половых клеток яичка и немелкоклеточного рака легкого, а также множественной миеломы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, рабдомиосаркомы и плоскоклеточной карциномы кожи.
- 17) Применение согласно п. 13 или п. 15 или способ согласно п. 14, где применение, лекарственный препарат или способ предназначены для лечения рака, характеризующегося делецией гена MTPR, где, необязательно, рак выбран из рака поджелудочной железы, колоректального рака, рака матки, рака желчных протоков, рака желудка, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака половых клеток яичка и немелкоклеточного рака легкого,

а также множественной миеломы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, рабдомиосаркомы и плоскоклеточной карциномы кожи.

Фиг. 1

