

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490960 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.26

(22) Дата подачи заявки
2022.10.13

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)

(54) ХИНОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ИНГИБИТОРЫ KRAS

(31) 63/255,610; 63/279,464; 63/363,270;
63/368,563

(32) 2021.10.14; 2021.11.15; 2022.04.20;
2022.07.15

(33) US

(86) PCT/US2022/078048

(87) WO 2023/064857 2023.04.20

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Е Циньда, Маккаммант Мэттью,
Поликарпо Рокко, Шварцбарт Артем,
Чжу Вэньюй, Роач Джереми, Хоанг Зя,
Ху Бинь, Ли Гэньчэн, Сьюсик Роберт,
Полам Падмаджа, Чжан Фэнлэй,
Ци Чао, Ван Сяочжао, Яо Вэньцин,
Сокольский Александр, Инь Хаолинь,
Чжао Лэ, Карлсен Питер (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Раскрыты соединения формулы I, способы применения соединений для ингибирования активности KRAS и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Соединения пригодны для лечения, предотвращения или облегчения заболеваний или расстройств, связанных с активностью KRAS, таких как рак.

A1

202490960

202490960

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581046EA/061

ХИНОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ИНГИБИТОРЫ KRAS

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 63/255 610, поданной 14 октября 2021 г., предварительной заявке США № 63/279 464, поданной 15 ноября 2021 г., предварительной заявке США № 63/363 270, поданной 20 апреля 2022 г. и предварительной заявке США № 63/368 563, поданной 15 июля 2022 г., полное содержание которых включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В изобретении представлены соединения, а также их композиции и способы применения. Соединения модулируют активность KRAS и полезны при лечении различных заболеваний, включая рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Белки Ras являются частью семейства малых ГТФаз, которые активированы факторами роста и различными внеклеточными стимулами. Семейство Ras регулирует внутриклеточные сигнальные пути, ответственные за рост, миграцию, выживание и дифференциацию клеток. Активация белков RAS на клеточной мембране приводит к связыванию ключевых эффекторов и запуску каскада внутриклеточных сигнальных путей в клетке, включая киназные пути RAF и PI3K. Соматические мутации в RAS могут приводить к неконтролируемому росту клеток и злокачественной трансформации, в то время как активация белков RAS строго регулируется в нормальных клетках (Simanshu, D. et al. Cell 170.1 (2017):17-33).

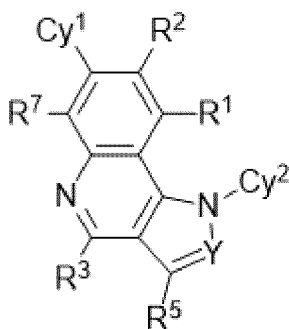
Семейство Ras состоит из трех членов: KRAS, NRAS и HRAS. Виды рака с мутацией RAS составляют приблизительно 25% видов рака человека. KRAS является наиболее часто мутировавшей изоформой, на которую приходится 85% всех мутаций RAS, в то время как NRAS и HRAS мутировали в 12% и 3% всех Ras-мутантных видов рака, соответственно (Simanshu, D. et al. Cell 170.1 (2017):17-33). Мутации KRAS распространены среди трех самых смертельных видов рака: поджелудочной железы (97%), толстой кишки (44%) и легких (30%) (Cox, A.D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51). Большинство мутаций RAS происходит в аминокислотных остатках 12, 13 и 61. Частота специфических мутаций варьирует между изоформами гена RAS, при этом, если мутации G12 и Q61 преобладают в KRAS и NRAS, соответственно, то мутации G12, G13 и Q61 наиболее частые в HRAS. Кроме того, спектр мутаций в изоформе RAS различается между типами рака. Например, мутации KRAS G12D преобладают в раке поджелудочной железы (51%), затем следуют аденокарциномы толстой кишки (45%) и рак легких (17%), в то время как мутации KRAS G12V связаны с раком поджелудочной железы (30%), затем следуют аденокарциномы толстой кишки (27%) и аденокарциномы легких (23%) (Cox, A.D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51). В отличие от этого, мутации KRAS G12C преобладают в немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), составляя 11-16% аденокарцином легких и 2-5%

аденокарцином поджелудочной железы и толстой кишки (Cox, A.D. et al. Nat. Rev. Drug Discov. (2014) 13:828-51). Геномные исследования сотен линий раковых клеток показали, что раковые клетки, несущие мутации KRAS, сильно зависят от функции KRAS для роста и выживания клеток (McDonald, R. et al. Cell 170 (2017): 577-592). Роль мутантного KRAS как онкогенного фактора дополнительно подтверждается обширными экспериментальными данными *in vivo*, показывающими, что мутант KRAS необходим для раннего возникновения и поддержания опухоли в животных моделях (Cox, A.D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51).

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что мутации KRAS играют важную роль в раковых заболеваниях человека; таким образом, разработка ингибиторов, нацеленных на мутант KRAS, может оказаться полезной при клиническом лечении заболеваний, для которых характерна мутация KRAS.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предусмотрено, *среди прочего*, соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где составляющие переменные определены в настоящем документе.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

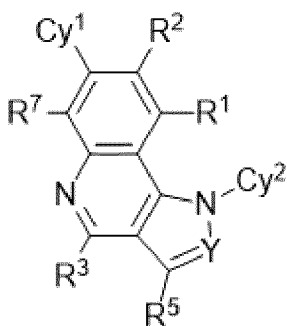
Настоящее изобретение дополнительно относится к способам ингибирования активности KRAS, которые включают введение индивидууму соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем изобретении также предложено применение соединений, описанных в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для применения в терапии. В настоящем изобретении также предложены соединения, описанные в настоящем документе, для применения в терапии.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения заболевания или расстройства у пациента, включающим введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения

В одном из аспектов в данном документе представлено соединение, имеющее формулу (I):



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y представляет собой N или CR⁶;

R¹ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a1}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

R² выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-6 членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6 членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN и OR^{a2}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, 4-6 членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен, 5-6 членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

Cy¹ выбран из C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила и 6-10-членного гетероарила; где 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

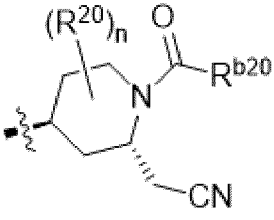
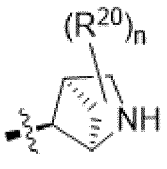
R³ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-6 членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6 членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{f3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}Rⁱ³ и NR^{c3}C(O)R^{b3}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-6 членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен и 5-6 членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

R⁵ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a5}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

R^6 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-9 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-6 членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6 членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a6} и $C(O)NR^{c6}R^{d6}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-9 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-6 членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен и 5-6 членный гетероарил- C_{1-3} алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a7} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

Sy^2 выбран из

	и	
Sy^2 -a		Sy^2 -b

где n равно 0, 1 или 2;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$ и $S(O)_2R^{b10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a20} ;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$, $NR^{c30}R^{d30}$ и $S(O)_2R^{b30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)OR^{a31}$, $NR^{c31}R^{d31}$ и $S(O)_2R^{b31}$;

каждый R^{33} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ и $S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-

членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a61} и $NR^{c61}R^{d61}$;

R^{a1} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

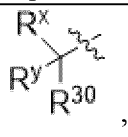
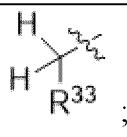
или R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{j3} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или R^{c3} и R^{j3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{f3} выбран из C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранных из R^{30} ; или

R^{f3} выбран из

	и	
R^{f3-a}		R^{f3-b}

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил; или R^x и R^y , вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членную циклоалкильную группу;

R^{a5} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо

выбранными из R^{60} ;

R^{a7} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a20} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{b20} выбран из NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

и

каждый R^{a61} , R^{c61} и R^{d61} , независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и

каждый R^g независимо выбран из D, OH, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, амина, C_{1-3} алкиламино, и ди(C_{1-3} алкил)амино;

при условии, что соединение формулы I отлично от

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидрокси нафталин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-N, N-диметилпропанамида.

В варианте осуществления формулы I или его фармацевтически приемлемая соль,

Y представляет собой N или CR^6 ;

R^1 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a1} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^2 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-6 членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6 членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN и OR^{a2} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, 4-6 членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен, 5-6 членный гетероарил- C_{1-3} алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

Su^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4

образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

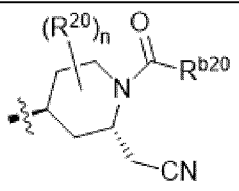
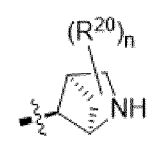
R³ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-6 членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6 членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{f3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{j3} и NR^{c3}C(O)R^{b3}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-6 членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен и 5-6 членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

R⁵ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a5}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

R⁶ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-8 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-6 членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6 членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a6} и C(O)NR^{c6}R^{d6}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-8 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-6 членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен и 5-6 членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰;

R⁷ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a7}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

Cy² выбран из

	и	
Cy ² -a		Cy ² -b

где n равно 0, 1 или 2;

каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10}, C(O)R^{b10}, C(O)NR^{c10}R^{d10}, C(O)OR^{a10}, NR^{c10}R^{d10} и S(O)₂R^{b10};

каждый R²⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a20};

каждый R³⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила,

4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$, $NR^{c30}R^{d30}$ и $S(O)_2R^{b30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)OR^{a31}$, $NR^{c31}R^{d31}$ и $S(O)_2R^{b31}$;

каждый R^{33} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ и $S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a61} и $NR^{c61}R^{d61}$;

R^{a1} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

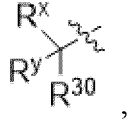
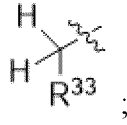
R^{j3} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или R^{c3} и R^{j3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{f3} выбран из C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила,

фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранных из R^{30} ; или

R^{f3} выбран из

	и	
R^{f3-a}		R^{f3-b}

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил; или R^x и R^y , вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членную циклоалкильную группу;

R^{a5} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^{a7} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a20} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{b20} выбран из NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

и

каждый R^{a61} , R^{c61} и R^{d61} , независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и

каждый R^g независимо выбран из D, OH, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, амина, C_{1-3} алкиламина, и ди(C_{1-3} алкил)амино;

при условии, что соединение формулы I отлично от

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидрокси нафталин-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)-N, N-диметилпропанамида.

В варианте осуществления формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, Y представляет собой CR⁶;

R¹ выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

R² выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a2}; причем указанный C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

Sy¹ выбран из C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила и 6-10-членного гетероарила; где 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

R³ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, C(O)NR^{c3}R^{d3} и NR^{c3}C(O)R^{b3}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

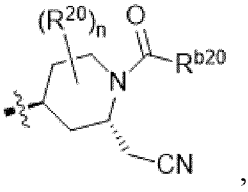
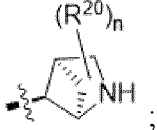
R⁵ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и галогена;

R⁶ выбран из H, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-8 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a6} и C(O)NR^{c6}R^{d6}; причем каждый указанный C₃₋₆ циклоалкил, 4-8 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰; или

R⁶ выбран из C₁₋₃ алкила; причем указанный C₁₋₃ алкил, замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰;

R⁷ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена и CN;

Sy² выбран из

	и	
Cy ² -a		Cy ² -b

где n равно 0, 1 или 2;

каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10}, C(O)R^{b10}, C(O)NR^{c10}R^{d10}, C(O)OR^{a10}, NR^{c10}R^{d10} и S(O)₂R^{b10};

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a20} ;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$, $NR^{c30}R^{d30}$ и $S(O)_2R^{b30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)OR^{a31}$, $NR^{c31}R^{d31}$ и $S(O)_2R^{b31}$;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$, и $S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a61} и $NR^{c61}R^{d61}$;

каждый R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a20} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{b20} выбран из NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;
и

каждый R^{a61} , R^{c61} и R^{d61} , независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и каждый R^8 независимо выбран из D, CN, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

В другом варианте осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

Y представляет собой CR^6 ;

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, CN и $-CH_2CH_2CN$;

Sy^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10 членного гетероарила; причем 6-10-членный гетероарил имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 образующий кольцо гетероатом, независимо выбранный из N и S; а при этом каждый C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил и 6-10 членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

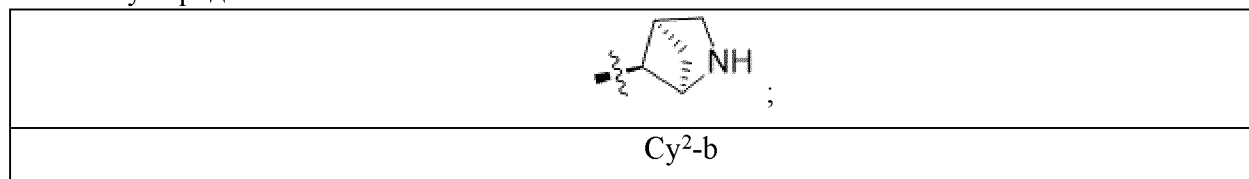
R^5 выбран из H и галогена;

R^6 выбран из H, C_{1-3} галогеналкила, 4-8 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный 4-8 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;
или

R^6 выбран из C_{1-3} алкила; причем указанный C_{1-3} алкил, замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 представляет собой галоген;

Sy^2 представляет собой



каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a10} ;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 4-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a31} и $NR^{c31}R^{d31}$;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$, и $S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена и CN;

каждый R^{a10} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^{a30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^{a31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} .

В еще одном варианте осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

Y представляет собой CR^6 ;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой $-CH_2CH_2CN$;

Su^1 представляет собой фенил; причем фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} .

R^5 выбран из H и галогена;

R^6 выбран из C_{1-3} алкила и 5-9 членного гетероциклоалкила; причем указанный C_{1-3} алкил и 5-9 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 представляет собой галоген;

Su^2 представляет собой



Cy^{2-b}

каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила и галогена;

каждый R³⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, галогена, OH и C(O)NR^{c30}R^{d30}; причем указанный C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R³¹;

каждый R³¹ независимо выбран из OH, O(C₁₋₃ алкила) и N(C₁₋₃ алкила)₂;

каждый R⁶⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, C(O)R^{b60}, C(O)NR^{c60}R^{d60}, NR^{c60}C(O)R^{b60}, C(O)OR^{a60}, NR^{c60}C(O)OR^{a60} и NR^{c60}S(O)₂R^{b60}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

каждый R⁶¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила и галогена;

каждый R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H и C₁₋₃ алкила; и

каждый R^{a60}, R^{b60}, R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

или любые R^{c60} и R^{d60}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹.

В еще одном варианте осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

Y представляет собой CR⁶;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой -CH₂CH₂CN;

Sy¹ представляет собой фенил; причем фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

R³ выбран из H, C₁₋₃ алкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰.

R⁵ выбран из H и галогена;

R⁶ выбран из C₁₋₃ алкила и 6-9 членного конденсированного гетероциклоалкила; причем указанный C₁₋₃ алкил и 6-9 членный конденсированный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰;

R⁷ представляет собой галоген;

Sy² представляет собой

Cy^{2-b}

каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила и галогена;

каждый R³⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, галогена, OH и C(O)NR^{c30}R^{d30}; причем указанный C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R³¹;

каждый R³¹ независимо выбран из OH, O(C₁₋₃ алкила) и N(C₁₋₃ алкила)₂;

каждый R⁶⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, C(O)R^{b60}, C(O)NR^{c60}R^{d60}, NR^{c60}C(O)R^{b60}, C(O)OR^{a60}, NR^{c60}C(O)OR^{a60} и NR^{c60}S(O)₂R^{b60}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

каждый R⁶¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила и галогена;

каждый R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H и C₁₋₃ алкила; и

каждый R^{a60}, R^{b60}, R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

или любые R^{c60} и R^{d60}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹.

В еще одном варианте осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

Y представляет собой CR⁶;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой -CH₂CH₂CN;

Su¹ представляет собой фенил; причем фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

R³ выбран из H, C₁₋₃ алкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰.

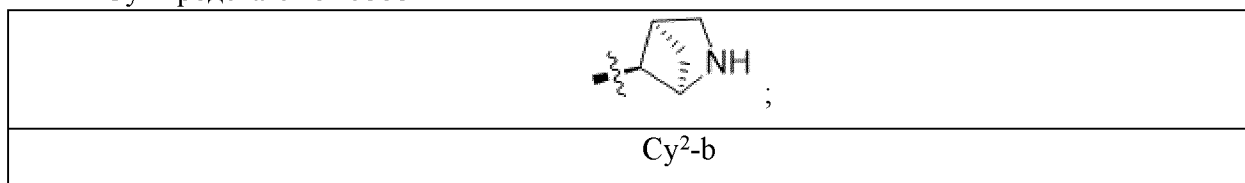
R⁵ выбран из H и галогена;

R⁶ выбран из 4-8 членного гетероциклоалкила; причем указанный 4-8 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰; или

R⁶ выбран из C₁₋₃ алкила; причем указанный C₁₋₃ алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰;

R^7 представляет собой галоген;

Sy^2 представляет собой



каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила и галогена;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, галогена, D и $C(O)NR^{c30}R^{d30}$; причем указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R^{31} ;

каждый R^{31} представляет собой OR^{a31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ и $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила и галогена;

каждый R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^{a31} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила; и

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} .

В еще одном варианте осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

Y представляет собой CR^6 ;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой $-CH_2CH_2CN$;

Sy^1 представляет собой фенил; причем фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, метила, фенила, 1,2,4-триазолила, пиразида и пиридила; причем каждый указанный метил, фенил, 1,2,4-триазолил, пиразил и пиридил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H и хлора;

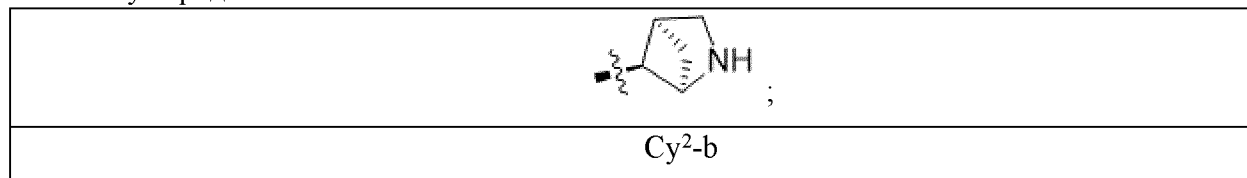
R^6 выбран из пирролидинила, 2-азабицикло[3.1.0]гексанила и 5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-ила; причем указанный пирролидинил, 2-

азабицикло[3.1.0]гексанил и 5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-ил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ; или

R^6 выбран из C_{1-2} алкила; причем указанный C_{1-2} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 представляет собой фтор;

Sy^2 представляет собой



каждый R^{10} независимо выбран из метила, фтора и хлора;

каждый R^{30} независимо выбран из метила, фтора, D и $C(O)NR^{c30}R^{d30}$; причем указанный метил необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R^{31} ;

каждый R^{31} представляет собой OR^{a31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из метила, фтора, 3-оксоморфолинила, 2-оксопиперазин-1(2H)-ил), $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ и $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный 3-оксоморфолинил и 2-оксопиперазин-1(2H)-ил) необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из метила и фтора;

каждый R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H и метила;

каждый R^{a31} независимо выбран из H и метила; и

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_1 галогеналкила, циклопропила, тетрагидрофуранила и тиазолила; причем каждый указанный C_{1-2} алкил, циклопропил, тетрагидрофуранил и тиазолил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидинильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

В другом варианте осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

Y представляет собой N или CR^6 ;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой $-CH_2CH_2CN$;

Sy^1 представляет собой C_{6-10} арил или 6-10 членный гетероарил; причем C_{6-10} арил и 6-10 членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, фенила, 5-6 членного гетероарила и OR^{f3} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

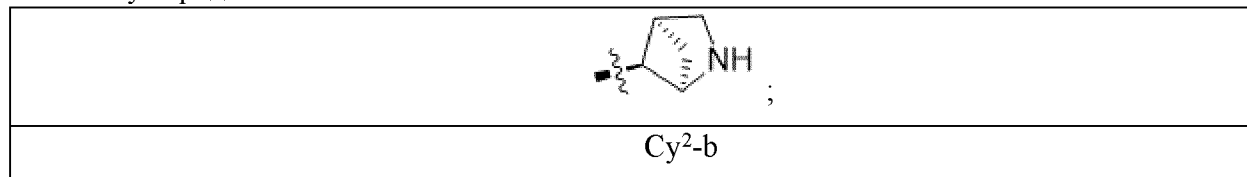
R^5 выбран из H и галогена;

R^6 выбран из H, пиридинила, пирролидинила, 2-азабицикло[3.1.0]гексанила и 5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-ила; причем указанный пирролидинил, 2-азабицикло[3.1.0]гексанил и 5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-ил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ; или

R^6 выбран из C_{1-2} алкила; причем указанный C_{1-2} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 представляет собой галоген;

Cy^2 представляет собой



каждый R^{10} независимо выбран из метила и галогена;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, CN, OR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$, $NR^{c30}R^{d30}$ и $S(O)_2R^{b30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} представляет собой OR^{a31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из метила, галогена, 3-оксоморфолинила, 2-оксопиперазин-1(2H)-ил), $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ и $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный 3-оксоморфолинил и 2-оксопиперазин-1(2H)-ил) необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из метила и галогена;

R^{f3} представляет собой R^{f3-a} ;

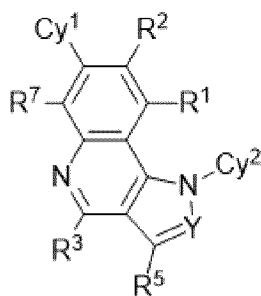
каждый R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H и метила;

каждый R^{a31} независимо выбран из H и метила; и

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_1 галогеналкила, циклопропила, тетрагидрофуранила и тиазолила; причем каждый указанный C_{1-2} алкил, циклопропил, тетрагидрофуранил и тиазолил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидинильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

В другом аспекте в настоящем документе представлено соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y представляет собой N или CR⁶;

R¹ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a1}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

R² выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-6 членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6 членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN и OR^{a2}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, 4-6 членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен, 5-6 членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

Cy¹ выбран из C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила и 6-10-членного гетероарила; где 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

R³ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-6 членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6 членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{f3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}Rⁱ³ и NR^{c3}C(O)R^{b3}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-6 членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен и 5-6 членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

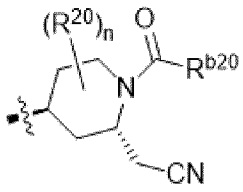
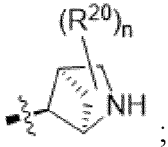
R⁵ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a5}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

R⁶ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-8 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-6

членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6 членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a6} и $C(O)NR^{c6}R^{d6}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-8 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-6 членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен и 5-6 членный гетероарил- C_{1-3} алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a7} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

Sy^2 выбран из

	и	
Sy^2 -a		Sy^2 -b

где n равно 0, 1 или 2;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$ и $S(O)_2R^{b10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a20} ;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$, $NR^{c30}R^{d30}$ и $S(O)_2R^{b30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)OR^{a31}$, $NR^{c31}R^{d31}$ и $S(O)_2R^{b31}$;

каждый R^{33} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}R^{d60}$ и $S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN,

OR^{a61} и $NR^{c61}R^{d61}$;

R^{a1} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

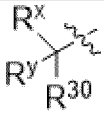
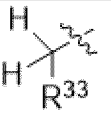
или R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{j3} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или R^{c3} и R^{j3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{f3} выбран из C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ; или

R^{f3} выбран из

	и	
R^{f3-a}		R^{f3-b}

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил; или R^x и R^y , вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членную циклоалкильную группу;

R^{a5} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^{a7} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3}

галогеналкила;

каждый R^{a20} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{b20} выбран из NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

и

каждый R^{a61} , R^{c61} и R^{d61} , независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и

каждый R^g независимо выбран из D, OH, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, амина, C_{1-3} алкиламина, и ди(C_{1-3} алкил)амино;

при условии, что соединение формулы I отлично от

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-N, N-диметилпропанамида.

В варианте осуществления формулы I или его фармацевтически приемлемая соль,

Y представляет собой CR^6 ;

R^1 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a1} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^2 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-6 членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6 членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN и OR^{a2} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, 4-6 членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен, 5-6 членный гетероарил- C_{1-3} алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

Su^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C_{3-10}

циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

R³ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-6 членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6 членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, C(O)NR^{c3}R^{d3} и NR^{c3}C(O)R^{b3}; причем указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-6 членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен и 5-6 членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

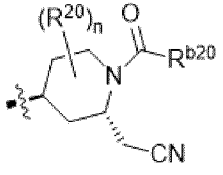
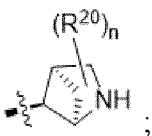
R⁵ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a5}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

R⁶ выбран из H, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-8 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-6 членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6 членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a6} и C(O)NR^{c6}R^{d6}; причем каждый указанный C₃₋₆ циклоалкил, 4-8 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-6 членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен и 5-6 членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰; или

R⁶ выбран из C₁₋₃ алкила; причем указанный C₁₋₃ алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰;

R⁷ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a7}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

Sy² выбран из

	и	
Cy ² -a		Cy ² -b

где n равно 0, 1 или 2;

каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10}, C(O)R^{b10}, C(O)NR^{c10}R^{d10}, C(O)OR^{a10}, NR^{c10}R^{d10} и S(O)₂R^{b10};

каждый R²⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a20};

каждый R³⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30}, C(O)R^{b30}, C(O)NR^{c30}R^{d30}, C(O)OR^{a30}, NR^{c30}R^{d30} и S(O)₂R^{b30}; причем каждый указанный C₁₋₃

алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R³¹;

каждый R³¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31}, C(O)R^{b31}, C(O)NR^{c31}R^{d31}, C(O)OR^{a31}, NR^{c31}R^{d31} и S(O)₂R^{b31};

каждый R⁶⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60}, C(O)R^{b60}, C(O)NR^{c60}R^{d60}, C(O)OR^{a60}, NR^{c60}R^{d60} и S(O)₂R^{b60}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

каждый R⁶¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a61} и NR^{c61}R^{d61};

R^{a1} выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

каждый R^{a2} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

каждый R^{b3}, R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

или R^{c3} и R^{d3}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

R^{a5} выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

каждый R^{a6}, R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰;

R^{a7} выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

каждый R^{a10}, R^{b10}, R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

каждый R^{a20} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

R^{b20} выбран из NH₂, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

каждый R^{a30}, R^{b30}, R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

каждый R^{a31}, R^{b31}, R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

каждый R^{a60}, R^{b60}, R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-

членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

и
каждый R^{a61} , R^{c61} и R^{d61} , независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и
каждый R^g независимо выбран из D, OH, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

В другом варианте осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

Y представляет собой CR^6 ;

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, CN и $-CH_2CH_2CN$;

Su^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10 членного гетероарила; причем 6-10-членный гетероарил имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 образующий кольцо гетероатом, независимо выбранный из N и S; а при этом каждый C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил и 6-10 членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

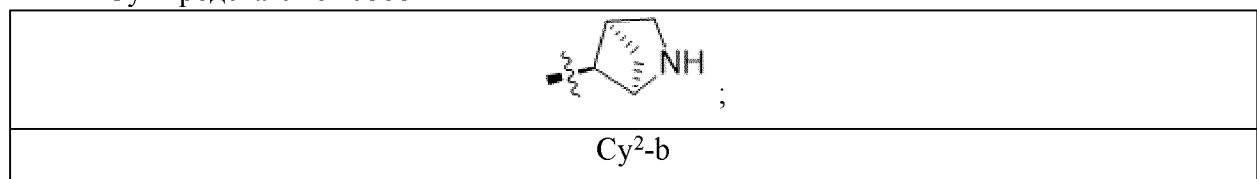
R^5 представляет собой H;

R^6 выбран из H, C_{1-3} галогеналкила, 4-8 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный 4-8 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

или
 R^6 выбран из C_{1-3} алкила; причем указанный C_{1-3} алкил, замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 представляет собой галоген;

Su^2 представляет собой



каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, CN и OR^{a10} ;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного

гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 4-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a31} и $NR^{c31}R^{d31}$;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, CN, OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$ и $NR^{c60}R^{d60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена и CN;

каждый R^{a10} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^{a30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^{a31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила; и

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{3-6} циклоалкила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} .

В еще одном варианте осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

Y представляет собой CR^6 ;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой $-CH_2CH_2CN$;

Su^1 представляет собой фенил; причем фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из 5-6 членного гетероарила; причем указанный 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 представляет собой H;

R^6 выбран из 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ; или

R^6 выбран из C_{1-3} алкила; причем указанный C_{1-3} алкил, замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 представляет собой галоген;

Su^2 представляет собой



Cy ² -b

каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила и галогена;

каждый R³⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, галогена и C(O)NR^{c30}R^{d30}; причем указанный C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R³¹;

каждый R³¹ представляет собой OR^{a31};

каждый R⁶⁰ независимо выбран из 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, C(O)R^{b60}, C(O)NR^{c60}R^{d60} и C(O)OR^{a60}; причем каждый указанный 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

каждый R⁶¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила и галогена;

каждый R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H и C₁₋₃ алкила;

каждый R^{a31} независимо выбран из H и C₁₋₃ алкила; и

каждый R^{a60}, R^{b60}, R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₃₋₆ циклоалкила; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и C₃₋₆ циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

или любые R^{c60} и R^{d60}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

В другом варианте осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

Y представляет собой CR⁶;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой -CH₂CH₂CN;

Cy¹ представляет собой фенил; причем фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

R³ выбран из C₁₋₃ алкил и 5-6 членного гетероарила; причем указанный 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

R⁵ представляет собой H;

R⁶ выбран из 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰; или

R⁶ представляет собой C₁₋₃ алкил; причем указанный C₁₋₃ алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰.

R⁷ представляет собой галоген;

Cy² представляет собой



Cy ² -b

каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила и галогена;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, галогена и $C(O)NR^{c30}R^{d30}$; причем указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{31} ;

каждый R^{31} представляет собой OR^{a31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ и $C(O)OR^{a60}$; причем каждый указанный 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила и галогена;

каждый R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^{a31} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила; и

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{3-6} циклоалкила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

В еще одном варианте осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

Y представляет собой CR^6 ;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой $-CH_2CH_2CN$;

Su^1 представляет собой фенил или нафтил; причем каждый фенил и нафтил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H и 5-6 членного гетероарила; причем указанный 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 представляет собой H;

R^6 выбран из 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ; или

R^6 выбран из C_{1-3} алкила; причем указанный C_{1-3} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 представляет собой галоген;

Su^2 представляет собой



Cy^{2-b}

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила и галогена;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила и $C(O)NR^{c30}R^{d30}$; причем указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{31} ;

каждый R^{31} представляет собой OR^{a31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ и $C(O)OR^{a60}$; причем каждый указанный 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила и галогена;

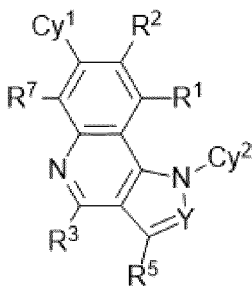
каждый R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^{a31} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила; и

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{3-6} циклоалкила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

В одном из аспектов в данном документе представлено соединение, характеризующееся формулой I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y представляет собой N или CR^6 ;

R^1 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a1} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^2 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-6 членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6 членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN и OR^{a2} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, 4-6 членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен, 5-6 членный гетероарил- C_{1-3} алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

Cy^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C_{3-10}

циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

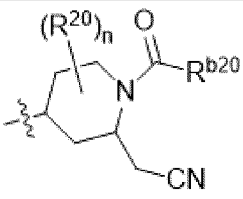
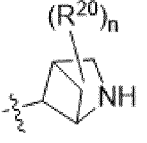
R³ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-6 членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6 членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{f3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{j3} и NR^{c3}C(O)R^{b3}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-6 членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен и 5-6 членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

R⁵ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a5}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

R⁶ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-6 членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6 членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a6} и C(O)NR^{c6}R^{d6}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-6 членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен и 5-6 членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰;

R⁷ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a7}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

Cy² выбран из

	и	
Cy ² -a		Cy ² -b

где n равно 0, 1 или 2;

каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10}, C(O)R^{b10}, C(O)NR^{c10}R^{d10}, C(O)OR^{a10}, NR^{c10}R^{d10} и S(O)₂R^{b10};

каждый R²⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a20};

каждый R³⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30}, C(O)R^{b30}, C(O)NR^{c30}R^{d30}, C(O)OR^{a30}, NR^{c30}R^{d30} и S(O)₂R^{b30}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил

необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)OR^{a31}$, $NR^{c31}R^{d31}$ и $S(O)_2R^{b31}$;

каждый R^{33} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}R^{d60}$ и $S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a61} и $NR^{c61}R^{d61}$;

R^{a1} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил обязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

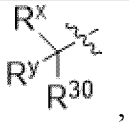
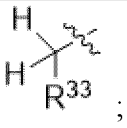
или R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, обязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{j3} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил обязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или R^{c3} и R^{j3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, обязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{f3} выбран из C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил обязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранных из R^{30} ; или

R^{f3} выбран из

	и	
R^{I3-a}		R^{I3-b}

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил; или R^x и R^y , вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членную циклоалкильную группу;

R^{a5} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^{a7} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a20} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{b20} выбран из NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{a61} , R^{c61} и R^{d61} , независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и каждый R^g независимо выбран из D, OH, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, амина, C_{1-3} алкиламино, и ди(C_{1-3} алкил)амино;

при условии, что соединение формулы I отлично от

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидросинафталин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-2-ил)-N, N-диметилпропанамида.

В варианте осуществления формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, Y представляет собой N или CR^6 ;

R^1 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и

OR^{a1}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

R² выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-6 членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6 членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN и OR^{a2}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, 4-6 членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен, 5-6 членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

Sy¹ выбран из C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила и 6-10-членного гетероарила; где 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил каждый содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

R³ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-6 членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6 членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{f3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}Rⁱ³ и NR^{c3}C(O)R^{b3}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-6 членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен и 5-6 членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

R⁵ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a5}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

R⁶ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-6 членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6 членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a6} и C(O)NR^{c6}R^{d6}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-6 членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен и 5-6 членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰;

R⁷ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a7}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

Sy² выбран из

	и	
Cy ² -a		Cy ² -b

где n равно 0, 1 или 2;

каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10}, C(O)R^{b10}, C(O)NR^{c10}R^{d10}, C(O)OR^{a10}, NR^{c10}R^{d10} и S(O)₂R^{b10};

каждый R²⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a20};

каждый R³⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30}, C(O)R^{b30}, C(O)NR^{c30}R^{d30}, C(O)OR^{a30}, NR^{c30}R^{d30} и S(O)₂R^{b30}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R³¹;

каждый R³¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31}, C(O)R^{b31}, C(O)NR^{c31}R^{d31}, C(O)OR^{a31}, NR^{c31}R^{d31} и S(O)₂R^{b31};

R³³ выбран из C₂₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30}, C(O)NR^{c30}R^{d30} и NR^{c30}R^{d30}; причем каждый указанный C₂₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R³¹;

каждый R⁶⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60}, C(O)R^{b60}, C(O)NR^{c60}R^{d60}, C(O)OR^{a60}, NR^{c60}R^{d60} и S(O)₂R^{b60}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

каждый R⁶¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a61} и NR^{c61}R^{d61};

R^{a1} выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

R^{a2} выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

каждый R^{b3}, R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

или R^{c3} и R^{d3}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную

группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{j3} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или R^{c3} и R^{j3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{f3} выбран из C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ; или

R^{f3} выбран из

	и	
R^{f3-a}		R^{f3-b}

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил; или R^x и R^y , вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членную циклоалкильную группу;

R^{a5} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^{a7} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a20} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{b20} выбран из NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен

1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{a61} , R^{c61} и R^{d61} , независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и

каждый R^g независимо выбран из D, OH, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, амина, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

В другом варианте осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

Y представляет собой N или CR^6 ;

R^1 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a1} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^2 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-6 членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6 членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN и OR^{a2} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, 4-6 членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен, 5-6 членный гетероарил- C_{1-3} алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

Su^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где каждый 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-6 членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6 членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{f3} , $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{j3}$ и $NR^{c3}C(O)R^{b3}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-6 членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен и 5-6 членный гетероарил- C_{1-3} алкилен необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

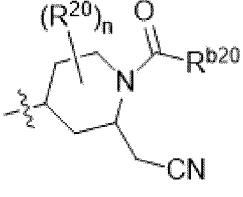
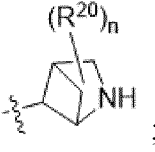
R^5 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a5} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^6 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного

гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-6 членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6 членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a6} и C(O)NR^{c6}R^{d6}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-6 членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен и 5-6 членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰;

R⁷ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a7}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

Cy² выбран из

	и	
Cy ² -a		Cy ² -b

где n равно 0, 1 или 2;

каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10}, C(O)R^{b10}, C(O)NR^{c10}R^{d10}, C(O)OR^{a10}, NR^{c10}R^{d10} и S(O)₂R^{b10};

каждый R²⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a20};

каждый R³⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30}, C(O)R^{b30}, C(O)NR^{c30}R^{d30}, C(O)OR^{a30}, NR^{c30}R^{d30} и S(O)₂R^{b30}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R³¹;

каждый R³¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31}, C(O)R^{b31}, C(O)NR^{c31}R^{d31}, C(O)OR^{a31}, NR^{c31}R^{d31} и S(O)₂R^{b31};

каждый R³³ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30}, C(O)NR^{c30}R^{d30} и NR^{c30}R^{d30}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R³¹;

каждый R⁶⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60}, C(O)R^{b60}, C(O)NR^{c60}R^{d60}, C(O)OR^{a60}, NR^{c60}R^{d60} и S(O)₂R^{b60}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a61} и $NR^{c61}R^{d61}$;

R^{a1} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

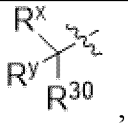
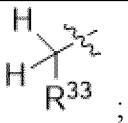
или R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{j3} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или R^{c3} и R^{j3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{f3} выбран из C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранных из R^{30} ; или

R^{f3} выбран из

	и	
R^{f3-a}		R^{f3-b}

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил; или R^x и R^y , вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членную циклоалкильную группу;

R^{a5} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^{a7} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a20} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{b20} выбран из NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a60} и R^{b60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{2-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{2-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

и

каждый R^{a61} , R^{c61} и R^{d61} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкил; и

каждый R^g независимо выбран из D, OH, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

В еще одном варианте осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

Y представляет собой N или CR^6 ;

R^1 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и D;

R^2 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a2} ; причем указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

Su^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2 или 3 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{f3} и $NR^{c3}R^{j3}$; причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6

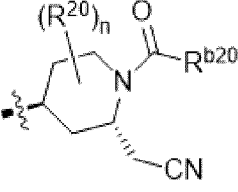
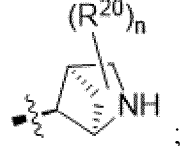
членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и D;

R^6 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D и CN; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D и CN;

Cy^2 выбран из

	и	
Cy^2 -a		Cy^2 -b

где n равно 0 или 1;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10} и $NR^{c10}R^{d10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D и CN;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} и $NR^{c31}R^{d31}$;

R^{33} выбран из C_{2-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{2-3} алкил, 4-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ и $NR^{e60}R^{d60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D и CN;

R^{a2} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{c3} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил

необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{j3} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил обязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или R^{c3} и R^{j3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, обязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{f3} выбран из C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил обязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ; или

R^{f3} выбран из

	и	
R^{f3-a}		R^{f3-b}

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил; или R^x и R^y , вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членную циклоалкильную группу;

каждый R^{a10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{b20} выбран из NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

каждый R^{a31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

каждый R^{a60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, обязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

и

каждый R^g независимо выбран из D, CN, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

В еще одном варианте осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

Y представляет собой N или CR^6 ;

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и $-CH_2CH_2CN$;

Su^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил

содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующие кольцо гетероатома, независимо выбранные из N и O и S; и где C₆₋₁₀ арил и 6-10-членного гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

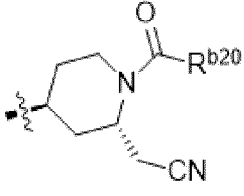

R³ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN и OR^{f3}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

R⁵ представляет собой H;

R⁶ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D и CN; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰;

R⁷ представляет собой галоген;

Cy² выбран из

	и	
Cy ² -a		Cy ² -b

каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a10};

каждый R³⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a30} и NR^{c30}R^{d30}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и 4-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R³¹;

каждый R³¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} и NR^{c31}R^{d31};

R³³ выбран из C₂₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a30} и NR^{c30}R^{d30}; причем каждый указанный C₂₋₃ алкил, 4-членный гетероциклоалкил и 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R³¹;

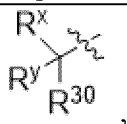
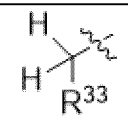
каждый R⁶⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a60}, C(O)NR^{c60}R^{d60} и NR^{c60}R^{d60}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и 4-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

каждый R⁶¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D и CN;

R^{f3} выбран из C₁₋₃ галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный

гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;
или

R^{f3} выбран из

	и	
R^{f3-a}		R^{f3-b}

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил;
каждый R^{a10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;
 R^{b20} выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;
каждый R^{a30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.
каждый R^{a31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и
каждый R^{a60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и
4-6 членного гетероциклоалкила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 4-6 членный
гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными
из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом
N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную
группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} .

В варианте осуществления формулы I или его фармацевтически приемлемая соль,
Y представляет собой N или CR^6 ;

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, CN и $-CH_2CH_2CN$;

Su^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил
содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 образующий кольцо
гетероатом, независимо выбранный из N и S; и причем каждый C_{6-10} арил и 6-10-членный
гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из
 R^{10} ;

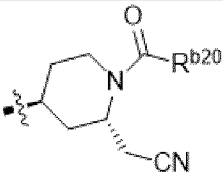

R^3 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-
членного гетероарила и OR^{f3} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6-членный
гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2
заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 представляет собой H;

R^6 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и 5-6 членного гетероарила; причем
каждый указанный C_{1-3} алкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2
заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 представляет собой галоген;

Su^2 выбран из

	и	
Cy ² -a		Cy ² -b

каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, CN и OR^{a10};

каждый R³⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, галогена и NR^{c30}R^{d30}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и 4-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R³¹;

каждый R³¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена и NR^{c31}R^{d31};

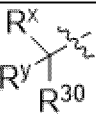
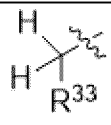
R³³ выбран из C₂₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, галогена и CN; причем каждый указанный C₂₋₃ алкил, 4-членный гетероциклоалкил и 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R³¹;

каждый R⁶⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, галогена и C(O)NR^{c60}R^{d60}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и 4-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

каждый R⁶¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и галогена;

R^{f3} представляет собой C₁₋₃ галогеналкил; или

R^{f3} выбран из

	и	
R ^{f3} -a		R ^{f3} -b

где R^x представляет собой H или C₁₋₂ алкил и R^y представляет собой C₁₋₂ алкил;

каждый R^{a10} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

R^{b20} выбран из C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

каждый R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

каждый R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила; и

каждый R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и 4-6 членного гетероциклоалкила; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и 4-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

или любые R^{c60} и R^{d60}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членную гетероциклоалкильную

группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

В варианте осуществления

Y представляет собой N или CR^6 ;

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из C_{1-3} алкила, галогена, CN и $-CH_2CH_2CN$;

Su^1 представляет собой фенил, нафтил, индолил, бензотиофенил и изохинолинил, все из которых необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

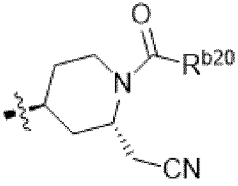

R^3 выбран из C_{1-3} алкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила и OR^{f3} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 представляет собой H;

R^6 выбран из H, C_{1-3} алкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 представляет собой галоген;

Su^2 выбран из

	и	
Su^2 -a		Su^2 -b

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, CN и OH;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, галогена и $N(C_{1-3} \text{ алкил})_2$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 4-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

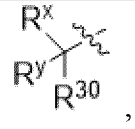
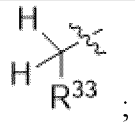
каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена и $N(C_{1-3} \text{ алкил})_2$;

R^{33} выбран из C_{2-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, галогена и CN; причем каждый указанный C_{2-3} алкил, 4-членный гетероциклоалкил и 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из 4-6-членного гетероциклоалкила и $C(O)NR^{c60}R^{d60}$; где каждый из 4-6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и галогена;

R^{f3} выбран из

	и	
R^{f3-a}		R^{f3-b}

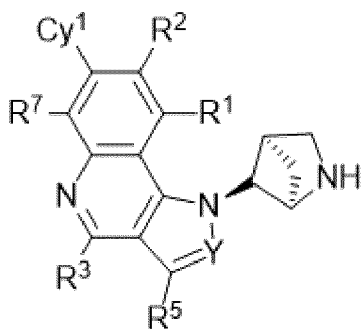
где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил;

R^{b20} представляет собой C_{1-3} алкил; и

каждый R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

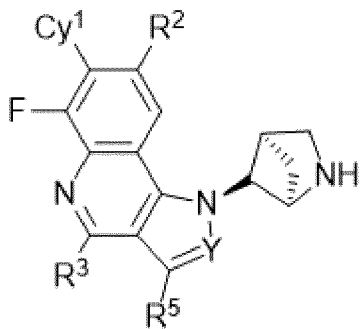
В еще одном варианте осуществления соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы Ia:



Ia

или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ib:



Ib

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления Y представляет собой N. В другом варианте осуществления Y представляет собой CR^6 .

В еще одном варианте осуществления R^1 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a1} . В еще одном варианте осуществления, R^1 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и D. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой H. В одном варианте осуществления R^1 выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

В другом варианте осуществления R^2 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a2} ; причем указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ; В еще одном варианте осуществления R^2 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и $-CH_2CH_2CN$. В еще одном варианте осуществления R^2 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, CN и $-CH_2CH_2CN$. В одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-CH_2CH_2CN$.

В одном варианте осуществления Su^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где каждый 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

В одном варианте осуществления Su^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10 членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 образующий кольцо гетероатом, независимо выбранный из N и S; и причем каждый C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил и 6-10 членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} .

В другом варианте осуществления Su^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где каждый 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2 или 3 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

В еще одном другом варианте осуществления Su^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 образующий кольцо гетероатом, независимо выбранный из N и S; и причем каждый C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

В одном варианте осуществления Su^1 представляет собой фенил; где фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} . В другом варианте осуществления Su^1 представляет собой 2,3-дихлорфенил.

В еще одном варианте осуществления, Su^1 представляет собой фенил, нафтил, индол, бензотиофен и изохинолин, все из которых необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} .

В одном варианте осуществления Su^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} . В другом варианте

осуществления Su^1 представляет собой нафтил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} . В другом варианте осуществления Su^1 представляет собой индолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} . В другом варианте осуществления Su^1 представляет собой бензотиофенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} . В одном варианте осуществления Su^1 представляет собой изохинолинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} .

В еще одном другом варианте осуществления R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{f3} и $NR^{c3}R^{j3}$; причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

В одном варианте осуществления R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN и OR^{f3} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} .

В другом варианте осуществления R^3 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила и OR^{f3} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} .

В одном варианте осуществления R^3 выбран из H, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членного гетероциклоалкил, фенил, 5-6 членного гетероарила, галоген, D, CN, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ и $NR^{c3}C(O)R^{b3}$; причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранных из R^{30} .

В другом варианте осуществления R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

В одном варианте осуществления R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ; В другом варианте осуществления R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} . В еще одном варианте осуществления R^3 выбран из H, метила, фенила, 1,2,4-триазиолила, пиразила и пиридила; причем каждый указанный из метила, фенила, 1,2,4-триазиолила, пиразила и пиридила необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} .

В одном варианте осуществления R^3 представляет собой 5-6 членный гетероарил; причем указанный 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} . В одном варианте осуществления R^3 представляет собой 6 членный гетероарил; причем указанный 6 членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} .

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой C_{1-3} алкил. В еще одном варианте осуществления R^3 представляет собой метил.

В еще одном варианте осуществления R^5 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a5} . В еще одном варианте осуществления R^5 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и D. В одном варианте осуществления R^5 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и галогена. В другом варианте осуществления R^5 выбран из H и галогена. В еще одном варианте осуществления R^5 выбран из H и хлора. В одном варианте осуществления R^5 представляет собой H. В другом варианте осуществления R^5 представляет собой хлор.

В другом варианте осуществления R^6 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a6} и $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

В еще одном другом варианте осуществления R^6 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D и CN; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

В еще одном другом варианте осуществления R^6 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, галогена, D и CN; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 4-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} .

В еще одном другом варианте осуществления R^6 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

В одном варианте осуществления R^6 выбран из H, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-8 членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a6} и $C(O)NR^{c6}R^{d6}$; причем каждый указанный C_{3-6} циклоалкил, 4-8 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ; или

R^6 представляет собой C_{1-3} алкил; причем указанный C_{1-3} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

В одном варианте осуществления R^6 выбран из H, C_{1-3} галогеналкила, 4-8 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный 4-8 членный

гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ; или

R^6 выбран из C_{1-3} алкила; причем указанный C_{1-3} алкил, замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

В одном варианте осуществления R^6 выбран из 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ; или

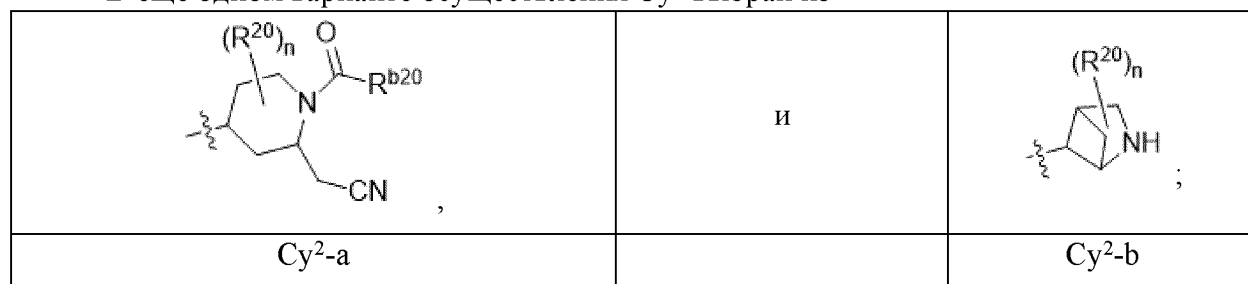
R^6 выбран из C_{1-3} алкила; причем указанный C_{1-3} алкил, замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

В одном варианте осуществления R^6 выбран из пирролидинила, 2-азабицикло[3.1.0]гексанила и 5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-ила; причем указанный пирролидинил, 2-азабицикло[3.1.0]гексанил и 5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-ил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ; или

R^6 представляет собой C_{1-2} алкил; причем указанный C_{1-2} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

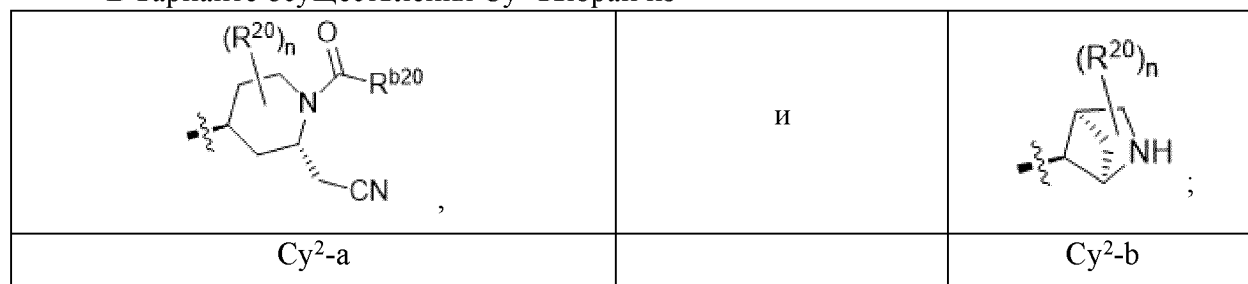
В одном варианте осуществления R^7 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a7} . В другом варианте осуществления R^7 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D и CN. В другом варианте осуществления R^7 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена и CN. Еще в одном варианте осуществления R^7 представляет собой галоген. В одном варианте осуществления R^7 представляет собой F.

В еще одном варианте осуществления Su^2 выбран из



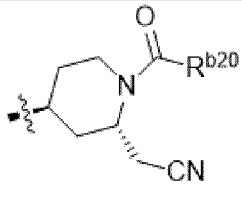

где n равно 0 или 1.

В варианте осуществления Su^2 выбран из



где n равно 0 или 1.

В другом варианте осуществления Su^2 выбран из

	и	
Sy^{2-a}		Sy^{2-b}

В одном варианте осуществления Sy^2 выбран из Sy^{2-a} и Sy^{2-b} ; где n равно 0. В одном варианте осуществления Sy^2 представляет собой Sy^{2-b} ; где n равно 0. В одном варианте осуществления Sy^2 выбран из Sy^{2-a} ; где n равно 0. В другом варианте осуществления Sy^2 представляет собой Sy^{2-a} . Еще в одном варианте осуществления Sy^2 представляет собой Sy^{2-b} .

В еще одном варианте осуществления n равно 0 или 1. В одном варианте осуществления n равно 0. В другом варианте осуществления n равно 1. В еще одном варианте осуществления n равно 2.

Еще в другом варианте осуществления каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10} и $NR^{c10}R^{d10}$. В варианте осуществления каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a10} . В другом варианте осуществления каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, CN и OR^{a10} . В одном варианте осуществления каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила и галогена. В другом варианте осуществления каждый R^{10} независимо выбран из метила, фтора и хлора. В одном варианте осуществления каждый R^{10} представляет собой хлор.

В еще одном варианте осуществления каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D и CN.

В еще одном другом варианте осуществления каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} .

В одном варианте осуществления каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a30} и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 4-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

В одном варианте осуществления каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 4-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} . В одном варианте осуществления каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, галогена и $C(O)NR^{c30}R^{d30}$; причем указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{31} .

В одном варианте осуществления каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, галогена, D и $C(O)NR^{c30}R^{d30}$; причем указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{31} . В другом варианте осуществления каждый R^{30} независимо выбран из метила, фтора, D и $C(O)NR^{c30}R^{d30}$; причем указанный метил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{31} .

В другом варианте осуществления каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, галогена и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 4-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

В одном варианте осуществления каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D , CN , OR^{a31} и $NR^{c31}R^{d31}$. В другом варианте осуществления каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена и $NR^{c31}R^{d31}$. В одном варианте осуществления каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, CN , OR^{a31} и $NR^{c31}R^{d31}$. В другом варианте осуществления каждый R^{31} независимо выбран из OR^{a31} .

В другом варианте осуществления R^{33} выбран из C_{2-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, галогена, D , CN , OR^{a30} и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{2-3} алкил, 4-членный гетероциклоалкил и 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} .

В еще одном другом варианте осуществления R^{33} выбран из C_{2-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, галогена и CN ; причем каждый указанный C_{2-3} алкил, 4-членный гетероциклоалкил и 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} .

В одном варианте осуществления каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, CN , OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $C(O)OR^{a60}$ и $NR^{c60}R^{d60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} . В другом варианте осуществления каждый R^{60} независимо выбран из 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ и $C(O)OR^{a60}$; причем каждый указанный 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

В еще одном другом варианте осуществления каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D , CN , OR^{a60} , $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ и $NR^{c60}R^{d60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

В одном варианте осуществления каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3}

галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a60}, C(O)NR^{c60}R^{d60} и NR^{c60}R^{d60}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и 4-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹.

В другом варианте осуществления каждый R⁶⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, галогена и C(O)NR^{c60}R^{d60}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и 4-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

В другом варианте осуществления каждый R⁶⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, галогена, C(O)OR^{a60} и C(O)NR^{c60}R^{d60}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и 4-6 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹.

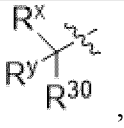
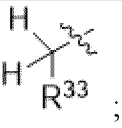
В одном варианте осуществления каждый R⁶⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60}, C(O)R^{b60}, C(O)NR^{c60}R^{d60}, NR^{c60}C(O)R^{b60}, C(O)OR^{a60}, NR^{c60}C(O)OR^{a60}, NR^{c60}R^{d60}, NR^{c60}S(O)₂R^{b60} и S(O)₂R^{b60}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹.

В другом варианте осуществления каждый R⁶⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, C(O)R^{b60}, C(O)NR^{c60}R^{d60}, NR^{c60}C(O)R^{b60}, C(O)OR^{a60}, NR^{c60}C(O)OR^{a60} и NR^{c60}S(O)₂R^{b60}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹; В другом варианте осуществления каждый R⁶⁰ независимо выбран из метила, фтора, 3-оксоморфолинила, 2-оксопирозин-1(2H)-ил), C(O)R^{b60}, C(O)NR^{c60}R^{d60}, NR^{c60}C(O)R^{b60}, C(O)OR^{a60}, NR^{c60}C(O)OR^{a60} и NR^{c60}S(O)₂R^{b60}; причем каждый указанный 3-оксоморфолинил и 2-оксопирозин-1(2H)-ил) необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

В еще одном варианте осуществления каждый R⁶¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D и CN. В еще одном варианте осуществления каждый R⁶¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и галогена. В одном варианте осуществления каждый R⁶¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена и CN. В одном варианте осуществления каждый R⁶¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила и галогена. В одном варианте осуществления каждый R⁶¹ независимо выбран из метила и фтора.

В одном варианте осуществления R^{f3} выбран из C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранных из R³⁰; или

R^{f3} выбран из

	и	
R^{f3-a}		R^{f3-b}

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил; и

R^y представляет собой C_{1-2} алкил.

В другом варианте осуществления R^{f3} выбран из C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ; или

R^{f3} выбран из R^{f3-a} и R^{f3-b} ;

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил; и

R^y представляет собой C_{1-2} алкил.

В еще одном варианте осуществления R^{f3} представляет собой C_{1-3} галогеналкил; или R^{f3} выбран из R^{f3-a} и R^{f3-b} ; где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил.

В еще одном варианте осуществления R^{f3} представляет собой R^{f3-a} . В одном варианте осуществления R^{f3} представляет собой R^{f3-b} .

В другом варианте осуществления R^x представляет собой H. В еще одном варианте осуществления R^x представляет собой C_{1-2} алкил.

В одном варианте осуществления каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

В одном варианте осуществления каждый R^{a30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила. В другом варианте осуществления каждый R^{a30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила. В другом варианте осуществления каждый R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила. В еще одном варианте осуществления каждый R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H и метила.

В одном варианте осуществления каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила. В другом варианте осуществления каждый R^{a31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила. В еще одном варианте осуществления каждый R^{a31} независимо выбран из H и метила.

В одном варианте осуществления каждый R^{a60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-членную гетероциклоалкильную группу.

В другом варианте осуществления каждый R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-членную гетероциклоалкильную группу. В еще одном варианте осуществления каждый R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{2-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; или любые R^{c60} и R^{d60} ,

присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-членную гетероциклоалкильную группу.

В одном варианте осуществления каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{3-6} циклоалкила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} .

В одном варианте осуществления каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{3-6} циклоалкила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} .

В одном варианте осуществления каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} .

В другом варианте осуществления каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_1 галогеналкила, циклопропила, тетрагидрофуранила и тиазолила; причем каждый указанный C_{1-2} алкил, циклопропил, тетрагидрофуранил и тиазолил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидинильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

В варианте осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, является дейтерированной.

В еще одном варианте осуществления соединение формулы I отличается от 3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-2-ил)-N, N-диметилпропанамида.

В некоторых вариантах осуществления:

Y представляет собой CR^6 ;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, который замещен CN;

Su^1 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо


выбранными из R^{10} , где каждый R^{10} независимо представляет собой галоген;

R^3 выбран из $-CH_3$, $-CH(CH_3)-OH$ и 6-членного гетероарила, замещенного $-C(CH_3)_2OH$;

R^5 представляет собой H;

R^6 выбран из 6-членного гетероциклоалкил- $C(O)R^{b60}$, $-CH(CH_3)-R^{60}$ и $-CH(CH_3)-NHC(O)R^{b60}$;

R^7 представляет собой галоген;

Su^2 представляет собой 

R^{60} представляет собой 6-членный гетероциклоалкил;

R^{b60} представляет собой C_{3-4} циклоалкил, который замещен R^{61} ; и

R^{61} представляет собой галоген.

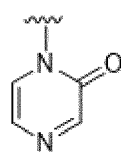
В дополнительном варианте осуществления R^2 представляет собой CH_2CH_2CN .

В другом варианте осуществления R^{10} представляет собой Cl.

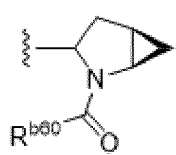
В другом варианте осуществления Su^1 представляет собой 2,3-дихлорфенил.

В дополнительном варианте осуществления R^3 представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления R^3 представляет собой $-CH(CH_3)-OH$. В дополнительном варианте осуществления R^3 представляет собой 6-членный гетероарил, замещенный $-C(CH_3)_2OH$. В дополнительном варианте осуществления R^3 представляет собой пиридин, замещенный $-C(CH_3)_2OH$.

В другом варианте осуществления R^6 представляет собой $-CH(CH_3)-R^{60}$. В дополнительном варианте осуществления R^6 представляет собой $-CH(CH_3)-NHC(O)R^{b60}$. В другом варианте осуществления R^6 представляет собой 6-членный гетероциклоалкил- $C(O)R^{b60}$. В дополнительном варианте осуществления R^6 представляет собой $-CH(CH_3)-R^{60}$,

где R^{60} представляет собой . В другом варианте осуществления R^6 представляет собой $-CH(CH_3)-NHC(O)R^{b60}$, где R^{b60} представляет собой 1-фторциклоалкил. В

дополнительном варианте осуществления R^6 представляет собой . В другом

варианте осуществления R^6 представляет собой , где R^{b60} представляет собой 1-фторциклоалкил.

В дополнительном варианте осуществления R^7 представляет собой F.

В еще одном варианте осуществления соединение формулы I выбрано из

следующих:

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(7-хлор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6-фтор-2-метил-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(5,7-дифтор-1*H*-индол-3-ил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(2-(3-(Азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-((1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)метил)оксазолидин-2-он;

8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-2,8-диметил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

1-((2*S*,4*S*)-1-Ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-7-(8-цианоафталин-1-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[4,3-*c*]хинолин-8-карбонитрил;

8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

3-(7-(Бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-(((*S*)-1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-*N*, *N*-диметилпропанамид;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-

ил)-2-метил-4-(5-метилпиразин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-метил-2-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-4-этокси-6-фтор-2-((4-изопропил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-2-(1-(3-оксоморфолино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((эндо)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-(пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(7,8-дифторнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(6,7-дифторнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

1-(1-((2*S*,4*S*)-1-Ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хиолин-7-ил)изохиолин-8-карбонитрил;

8-(1-((2*S*,4*S*)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

8-(1-((2*S*,4*S*)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-2-метил-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил; и

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления соединение формулы I выбрано из следующих:

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(7-хлор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6-фтор-2-метил-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(5,7-дифтор-1*H*-индол-3-ил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(2-(3-(Азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-((1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)метил)оксазолидин-2-он;

8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-2,8-диметил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

1-((2*S*,4*S*)-1-Ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-7-(8-цианонафталин-1-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[4,3-*c*]хиолин-8-карбонитрил;

8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

3-(7-(Бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-(((*S*)-1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)-*N*, *N*-диметилпропанамид;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-2-метил-4-(5-метилпиразин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-метил-2-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-(эндо)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-2-(пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(7,8-дифторнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(6,7-дифторнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-2-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

1-(1-((2S,4S)-1-Ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрил;

8-(1-((2S,4S)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

8-(1-((2S,4S)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил; и

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления соединение формулы I выбрано из следующих:

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(7-хлор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(5,7-дифтор-1H-индол-3-ил)-6-фтор-2-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1H-

индол-3-ил)-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(2-(3-(Азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((*1R,4R,5S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-((1-((*1R,4R,5S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)метил)оксазолидин-2-он;

8-(1-((*1R,4R,5S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-2,8-диметил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

1-((2*S,4S*)-1-Ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-7-(8-цианонафталин-1-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[4,3-*c*]хинолин-8-карбонитрил;

8-(1-((*1R,4R,5S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

3-(7-(Бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1-((*1R,4R,5S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((*1R,4R,5S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-((*S*)-1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

8-(1-((*1R,4R,5S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

3-(1-((*1R,4R,5S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((*1R,4R,5S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-метил-4-(5-метилпиразин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((*1R,4R,5S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-метил-2-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-(2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-4-этоксид)-6-фтор-2-((4-изопропил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((*1R,4R,5S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-(2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-этоксид)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-

ил)-2-(1-(3-оксоморфолино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((эндо)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-(пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(7,8-дифторнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(6,7-дифторнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

1-(1-((2*S*,4*S*)-1-Ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрил;

8-(1-((2*S*,4*S*)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

8-(1-((2*S*,4*S*)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-2-метил-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил; и

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте осуществления соединение формулы I выбрано из следующих:

(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-*N,N*-диметилпирролидин-1-карбоксамид; и

метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2-хлор-3-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления соединения формулы I выбрано из следующих:

Метил(1*S*,3*R*,5*S*)-3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-(5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

Метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

Метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2-хлор-3-фторфенил)-2-((R)-1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-метил-1Н-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

8-(2-((R)-1-Ацетилпирролидин-2-ил)-1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хиолин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил;

5-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2Н)-ил)этил)-1Н-пирроло[3,2-с]хиолин-4-ил)-N-метилпиколинамид;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2Н)-ил)этил)-1Н-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-фтор-4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2Н)-ил)этил)-1Н-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

Метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(5-фтор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

Метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

Этил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-2-((R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метил-d3)-1Н-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-2-((R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-1Н-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-фтор-

4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

5-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-ил)-N-метилпиколинамид;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

Метил(1R,3R,5R)-3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-2-((1R,3R,5R)-2-(циклопропанкарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил; и

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте осуществления соединение формулы I выбрано из следующих:

5-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-ил)-N-метилпиколинамид;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-фтор-4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-2-((1R,3R,5R)-2-(циклопропанкарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил; и

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте осуществления соединение формулы I выбрано из следующих:

Метил(2R,4S)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-

с]хинолин-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат;

Метил(2*R*,5*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат;

Метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-3-хлор-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

4-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(2-оксопиразин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-4-ил)-2-фтор-*N*-метилбензамид;

Метил((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)этил)карбамат;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)этил)-2,2-дифторацетамид;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)этил)-2,2-дифторацетамид;

(2*S*)-*N*-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)этил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)этил)циклопропансульфонамид;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)этил)тиазол-4-карбоксамид; и

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)этил)-*N*-метилциклопропанкарбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления соединение формулы I выбрано из

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)этил)-1-метилциклопропан-1-карбоксамид;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-

((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-1-фторциклопропан-1-карбоксамид;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-2-(1-(2,6-диметил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)этил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)пиридазин-3-карбоксамид;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-((*R*)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

5-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-4-ил)-*N*, *N*-диметилпиколинамид; и

метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(4-((диметиламино)метил)-2,3-дифторфенил)-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Далее следует понимать, что некоторые признаки данного изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в виде одного варианта осуществления (в то время как варианты осуществления предназначены для объединения, как если бы они были записаны в многократно зависимой форме). Напротив, различные признаки настоящего изобретения,

которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Таким образом, предполагается, что признаки, описанные как варианты осуществления соединений формулы I, могут быть объединены в любую подходящую комбинацию.

В различных местах настоящего описания определенные признаки соединений раскрыты в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что настоящее изобретение включает в себя каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп или рядов. Например, термин «C₁₋₆ алкил» конкретно предназначен для отдельного раскрытия (без ограничения) метила, этила, C₃ алкила, C₄ алкила, C₅ алкила и C₆ алкила.

Термин «n-членный», где n представляет собой целое число, обычно описывает количество образующих кольцо атомов во фрагменте, где количество образующих кольцо атомов равно n. Например, пиперидинил представляет собой пример 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил представляет собой пример 5-членного гетероарильного кольца, пиридил представляет собой пример 6-членного гетероарильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидронафталин представляет собой пример 10-членной циклоалкильной группы.

В различных местах настоящего описания могут быть описаны переменные, определяющие двухвалентные связывающие группы. В частности, предполагается, что каждый связывающий заместитель включает как прямую, так и обратную формы связывающего заместителя. Например, -NR(CR'R")_n- включает как -NR(CR'R")_n-, так и -(CR'R")_nNR-, и предназначен для раскрытия каждой из форм отдельно. Если для структуры необходима связывающая группа, переменные Маркуша, перечисленные для этой группы, считаются связывающими группами. Например, если для структуры необходима связывающая группа и в определении группы Маркуша для этой переменной перечислены «алкил» или «арил», то предполагается, что «алкил» или «арил» представляет собой связывающую алкиленовую группу или ариленовую группу, соответственно.

Термин «замещенный» означает, что атом или группа атомов формально замещают водород в качестве «заместителя», присоединенного к другой группе. Термин «замещенный», если не указано иное, относится к любому уровню замещения, *например*, моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещению, где такое замещение разрешено. Заместители выбраны независимо, и замещение может быть в любом химически доступном положении. Следует понимать, что замещение на указанном атоме ограничено валентностью. Следует понимать, что замещение на указанном атоме приводит к химически стабильной молекуле. Фраза «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный. Термин «замещенный» означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Один двухвалентный заместитель, *например* оксо, может заменять два атома водорода.

Термин «C_{n-m}» указывает диапазон, который включает конечные точки, где n и m являются целыми числами и обозначают количество атомов углерода. Примеры включают C₁₋₄, C₁₋₆ и т. п.

Термин «алкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами,

относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть с прямой цепью или разветвленной цепью. Термин «C_{n-m} алкил» относится к алкильной группе, имеющей от n до m атомов углерода. Алкильная группа формально соответствует алкану с одной связью С-Н, замененной точкой присоединения алкильной группы к остатку соединения. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают без ограничения химические группы, такие как метильная, этильная, *n*-пропильная, изопропильная, *n*-бутильная, *трет*-бутильная, изобутильная, *втор*-бутильная; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, *n*-пентил, 3-пентил, *n*-гексил, 1,2,2-триметилпропил и т. п.

Термин «алкилен», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к двухвалентной алкильной связывающей группе. Алкиленовая группа формально соответствует алкану с двумя связями С-Н, замененными точками присоединения алкиленовой группы к остатку соединения. Термин «C_{n-m} алкилен» относится к алкиленовой группе, содержащей от n до m атомов углерода. Примеры алкиленовых групп включают без ограничения этан-1,2-диил, этан-1,1-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, пропан-1,1-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,2-диил, 2-метилпропан-1,3-диил и т. п.

Термин «алкокси», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -О-алкил, где алкильная группа определена выше. Термин «C_{n-m} алкокси» относится к алкоксигруппе, алкильная группа которой содержит от n до m атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси (*например*, *n*-пропокси и изопропокси), *трет*-бутокси и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Термин «C_{n-m} диалкокси» относится к связывающей группе формулы -О-(C_{n-m} алкил)-О-, алкильная группа которой содержит от n до m атомов углерода. Иллюстративные диалкоксигруппы включают -ОСН₂СН₂О- и ОСН₂СН₂СН₂О-. В некоторых вариантах осуществления два атома О C_{n-m} диалкоксигруппы могут быть присоединены к тому же атому В с образованием 5- или 6- членной гетероциклоалкильной группы.

Термин «амино», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -NH₂, где атомы водорода могут быть замещены заместителем, описанным в данном изобретении. Например, «алкиламино» может относиться к -NH(алкил) и -N(алкил)₂.

Термины «гало» или «галоген», используемые отдельно или в комбинации с другими терминами, относятся к фтору, хлору, бром и йоду. В некоторых вариантах осуществления «гало» относится к атому галогена, выбранному из F, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления галогеногруппы представляют собой F.

Термин «галогеналкил», как используется в данном документе, относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода заменены атомом галогена. Термин «C_{n-m} галогеналкил» относится к C_{n-m} алкильной группе, содержащей от n до m

атомов углерода и от по меньшей мере одного до $\{2(n-m)+1\}$ атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления атомы галогена представляют собой атомы фтора. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Пример галогеналкильных групп включает CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 и т. п. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа представляет собой фторалкильную группу.

Термин «галогеналкокси», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -O-галогеналкил, в которой галогеналкильная группа определена выше. Термин « C_{n-m} галогеналкокси» относится к галогеналкоксигруппе, галогеналкильная группа которой содержит от n до m атомов углерода. Примеры галогеналкоксигрупп включают трифторметокси и т. п. В некоторых вариантах осуществления галогеналкоксигруппа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Термин «оксо» или «окси» относится к атому кислорода как двухвалентному заместителю, образующему карбонильную группу при присоединении к углероду или присоединению к гетероатому, образующему сульфоксидную или сульфоновую группу или N -оксидную группу. В некоторых вариантах осуществления гетероциклические группы могут быть необязательно замещены 1 или 2 оксо (=O) заместителями.

Термин «окисленный» по отношению к образующему кольцо атому N относится к образующему кольцо N-оксиду.

Термин «окисленный» по отношению к образующему кольцо атому S относится к образующему кольцо сульфонилу или образующему кольцо сульфинилу.

Термин «ароматический» относится к карбоциклу или гетероциклу, содержащему одно или несколько полиненасыщенных колец, имеющих ароматический характер (*m. e.*, имеющих $(4n+2)$ делокализованных π (пи) электронов, где n представляет собой целое число).

Термин «арил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к ароматической углеводородной группе, которая может быть моноциклической или полициклической (*например*, содержащей 2 конденсированных кольца). Термин « C_{n-m} арил» относится к арильной группе, содержащей от n до m атомов углерода в кольце. Арильные группы включают, *например*, фенил, нафтил и т. п. В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат от 6 до приблизительно 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой нафтил.

Термин «гетероарил» или «гетероароматический», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому ароматическому гетероциклу, содержащему по меньшей мере один член кольца,

представляющий собой гетероатом, выбранный из серы, кислорода и азота. В некоторых вариантах осуществления гетероарильное кольцо содержит 1, 2, 3 или 4 члена кольца, представляющих собой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления любой кольцо-образующий N в гетероарильном фрагменте может представлять собой N-оксид. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит 5-14 атомов в кольце, включая атомы углерода, и 1, 2, 3 или 4 члена кольца, представляющих собой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит 5-10 кольцевых атомов, включая атомы углерода, и 1, 2, 3 или 4 члена кольца, представляющих собой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит 5-6 кольцевых атомов и 1 или 2 члена кольца, представляющего собой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой пятичленное или шестичленное гетероарильное кольцо. В других вариантах осуществления гетероарил представляет собой восьмичленное, девятичленное или десятичленное конденсированное бициклическое гетероарильное кольцо. Примеры гетероарильных групп включают без ограничения пиридинил (пиридил), пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, пирролил, пиазолил, азолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, имидазолил, фуранил, тиофенил, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил (включая 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- и 2,6-нафтиридин), индолил, изоиндолил, бензотиофенил, бензофуранил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-*b*]тиазолил, пуринил и т. п. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой пиридон (например, 2-пиридон).

Пятичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, содержащую пять атомов в кольце, где один или более (*например*, 1, 2 или 3) атомов в кольце независимо выбраны из N, O и S. Примеры пятичленных кольцевых гетероариллов включают тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиазолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

Шестичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, содержащую шесть атомов в кольце, где один или более (*например*, 1, 2 или 3) атомов в кольце независимо выбраны из N, O и S. Примеры гетероариллов с шестичленным кольцом представляют собой пиридил, пиазинил, пиримидинил, триазинил, изоиндолил и пиридазинил.

Термин «циклоалкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неароматической углеводородной кольцевой системе (моноциклической, бициклической или полициклической), включая циклизированные алкильные и алкенильные группы. Термин «C_{n-m} циклоалкил» относится к циклоалкилу, который содержит от n до m членов кольца, представляющих собой атомы углерода. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (*например*, с 2, 3 или

4 конденсированными кольцами) группы и спироциклы. Циклоалкильные группы могут содержать 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода, образующих кольцо (C_{3-7}). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит от 3 до 6 членов кольца, от 3 до 5 членов кольца или от 3 до 4 членов кольца. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой C_{3-6} моноциклическую циклоалкильную группу. Образующие кольцо атомы углерода циклоалкильной группы необязательно могут быть окислены с образованием оксо- или сульфидогруппы. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилиденy. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В определение циклоалкила также включены фрагменты, которые содержат одно или несколько ароматических колец, конденсированных (*т. е.*, имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, *например*, бензо- или тиенильные производные циклопентана, циклогексана и т. п. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой кольцообразующий атом, включая кольцообразующий атом конденсированного ароматического кольца. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.1.1]гексанил и т. п. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой тетрагидронафталинил (например, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил).

Термин «гетероциклоалкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которая необязательно может содержать одну или более алкениленовых групп как часть кольцевой структуры, которая содержит по меньшей мере один член кольца, представляющий собой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы, кислорода и фосфора, и которая содержит 4-10 членов кольца, 4-7 членов кольца или 4-6 членов кольца. Термин «гетероциклоалкил» включает моноциклические 4-, 5-, 6- и 7-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или бициклические (*например*, с двумя конденсированными кольцами или кольцами с мостиковыми связями) или спироциклические кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую группу, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из азота, серы и кислорода. Образующие кольцо атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно окислены с образованием оксо- или сульфидогруппы или другой окисленной связи (*например*, $C(O)$, $S(O)$, $C(S)$ или $S(O)_2$, N -оксид и *т. н.*) или атом

азота может быть кватернизирован. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через кольцообразующий атом углерода или кольцообразующий гетероатом. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей. В определение гетероциклоалкила также включены фрагменты, которые содержат одно или несколько ароматических колец, конденсированных (*т. е.*, имеющих общую связь) с гетероциклоалкильным кольцом, *например*, бензо- или тиенильные производные пиперидина, морфолина, азепина и *т. п.* Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. Примеры гетероциклоалкильных групп включают 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил; пирролидинил; гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ил; 1,6-дигидропиридинил; морфолинил; азетидинил; пиперазинил и 4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил.

В определенных местах определения или варианты осуществления относятся к конкретным кольцам (*например*, азетидиновому кольцу, пиридиновому кольцу *и т. п.*). Если не указано иное, эти кольца могут быть присоединены к любому члену кольца при условии, что валентность атома не превышена. Например, азетидиновое кольцо может быть присоединено в любом положении кольца, тогда как азетидин-3-ильное кольцо присоединено в 3-положении.

Описанные в данном документе соединения могут быть асимметричными (*например*, иметь один или несколько стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, предусмотрены, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области техники, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и *т. п.* также могут присутствовать в соединениях, описанных в данном документе, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. *Цис* и *транс*-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в качестве смеси изомеров или как отдельные изомерные формы.

Разделение рацемических смесей соединений можно проводить любым из многочисленных способов, известных в данной области техники. Один способ включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая является оптически активной солеобразующей органической кислотой. Подходящими разделяющими агентами для способов фракционной перекристаллизации являются, *например*, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных

камфорсульфоновых кислот, таких как β -камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, подходящие для способов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (*например*, формы *S* и *R* или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, *N*-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и т. п.

Разделение рацемических смесей также можно проводить с помощью элюирования на колонке, заполненной оптически активным разделяющим агентом (*например*, динитробензоилфенилглицином). Подходящую композицию элюирующего растворителя может определить специалист в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются (*R*)-конфигурацией. В других вариантах осуществления соединения характеризуются (*S*)-конфигурацией. В соединениях с более чем одним хиральным центром каждый из хиральных центров в соединении может быть независимо (*R*) или (*S*), если не указано иное.

Соединения по настоящему изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате перестановки одинарной связи с соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают в себя прототропные таутомеры, которые являются состояниями изомерного протонирования, имеющими ту же эмпирическую формулу и общий заряд. Пример прототропных таутомеров включает пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары энамин-имин и кольцевые формы, в которых протон может занимать два или более положений в гетероциклической системе, *например*, 1*H*- и 3*H*-имидазол, 1*H*-, 2*H*- и 4*H*- 1,2,4-триазол, 1*H*- и 2*H*-изоиндол и 1*H*- и 2*H*-пиразол. Таутомерные формы могут быть в равновесии или стерически заблокированы в одну форму посредством соответствующего замещения.

Соединения по настоящему изобретению также могут включать все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают в себя те атомы, которые обладают одним атомным числом, но разными массовыми числами. Например, изотопы водорода включают в себя тритий и дейтерий. Один или более составляющих атомов соединений по настоящему изобретению могут быть заменены или замещены природными или неприродными изотопами атомов. В некоторых вариантах осуществления соединения включает по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в соединении по настоящему изобретению можно заменять или замещать дейтерием. В некоторых вариантах осуществления соединения включает два или более атома дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединения содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов дейтерия. Способы синтеза для включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic

Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Изотопно-меченные соединения могут использоваться в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, повышенным временем полужизни *in vivo* или необходимостью меньших дозировок, и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах. (A. Kerekes et.al. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 201-210; R. Xu et.al. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, *58*, 308-312).

Подразумевается, что термин «соединение», как используется в данном документе, включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Термин также предназначен для обозначения соединений по настоящему изобретению, независимо от того, как они получены, например, синтетическим путем, посредством биологического процесса (например, метаболизма или преобразования фермента) или их комбинации.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обнаружены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (*например*, гидраты и сольваты), или могут быть выделены. В твердом состоянии описанные в данном документе соединения и их соли могут находиться в различных формах и могут, *например*, принимать форму сольватов, включая гидраты. Соединения могут быть в любой твердой форме, такой как полиморф или сольват, поэтому, если явно не указано иное, ссылку в описании на соединения и их соли следует понимать как включающую любую твердую форму соединения.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению или их соли по существу выделены. Под «по существу выделены» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, *например*, композицию, обогащенную соединениями по настоящему изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 97% или по меньшей мере приблизительно 99% по весу соединений по настоящему изобретению или их солей.

Фраза «фармацевтически приемлемый» применяется в настоящем документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках рационального медицинского решения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно разумному соотношению пользы/риска.

Выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура», как используется в данном документе, понятны в данной области техники и обычно относятся к температуре, *например*, температуре реакции, которая является близкой к комнатной температуре, при которой проводят реакцию, *например*, температуре от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли описанных в данном документе соединений. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя без ограничения соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, *например*, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены реакцией свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (*например*, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN). Списки подходящих солей можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, *Berge et al., J. Pharm. Sci.*, 1977, 66(1), 1-19 и в *Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002). В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения включают формы N-оксидов.

Синтез

Соединения по данному изобретению, включая их соли, могут быть получены с использованием известных методик органического синтеза и могут быть синтезированы согласно любым из множества возможных путей синтеза, например, схем, приведенных ниже.

Реакции получения соединений по данному изобретению могут быть выполнены в подходящих растворителях, которые может легко выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут практически не вступать в реакцию с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, *например*, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной

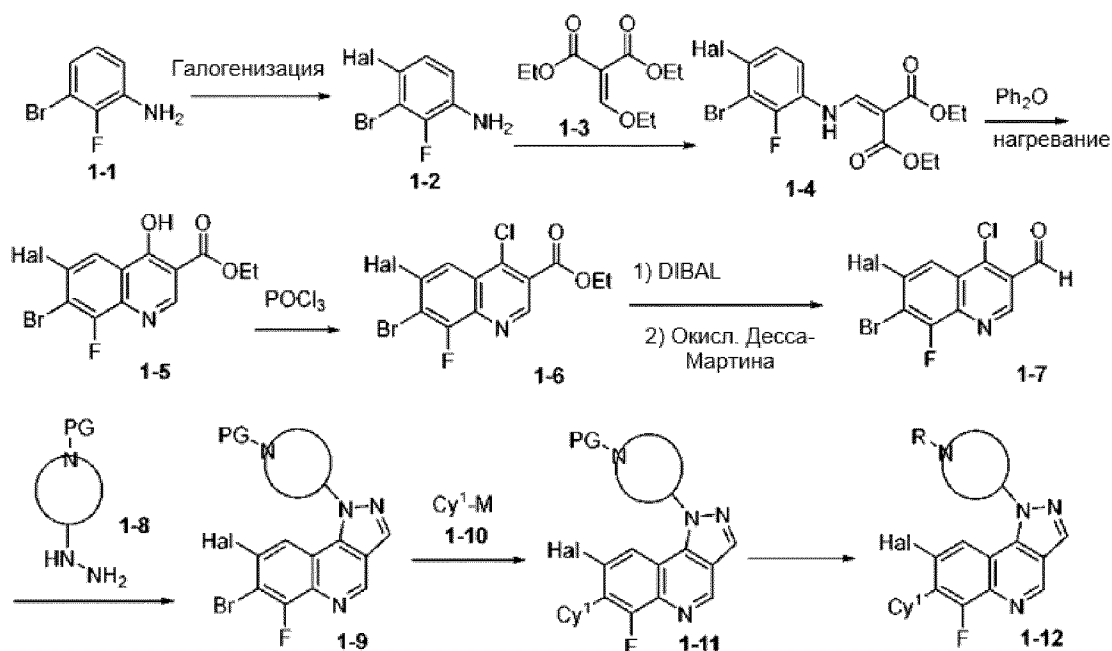
стадии реакции квалифицированный специалист может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Получение соединений настоящего изобретения может включать введение защитной группы и снятие защитной группы с различных химических групп. Необходимость введения защитной группы и снятия защитной группы, а также выбор подходящих защитных групп может быть легко определены специалистом в данной области техники. Химия защитных групп описана, *например*, в Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith *et al.*, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petursson *et al.*, «Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry», *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; и Wuts *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., (Wiley, 2006).

За ходом реакций можно следить с помощью любого подходящего способа, известного в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (*например*, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (*например*, УФ-видимая), масс-спектрометрия или хроматографические методы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

Приведенные ниже схемы представляют собой общее руководство для получения соединений по данному изобретению. Специалист в данной области техники поймет, что соединения, показанные на схемах, можно модифицировать или оптимизировать с использованием общих знаний в области органической химии для получения различных соединений по данному изобретению.

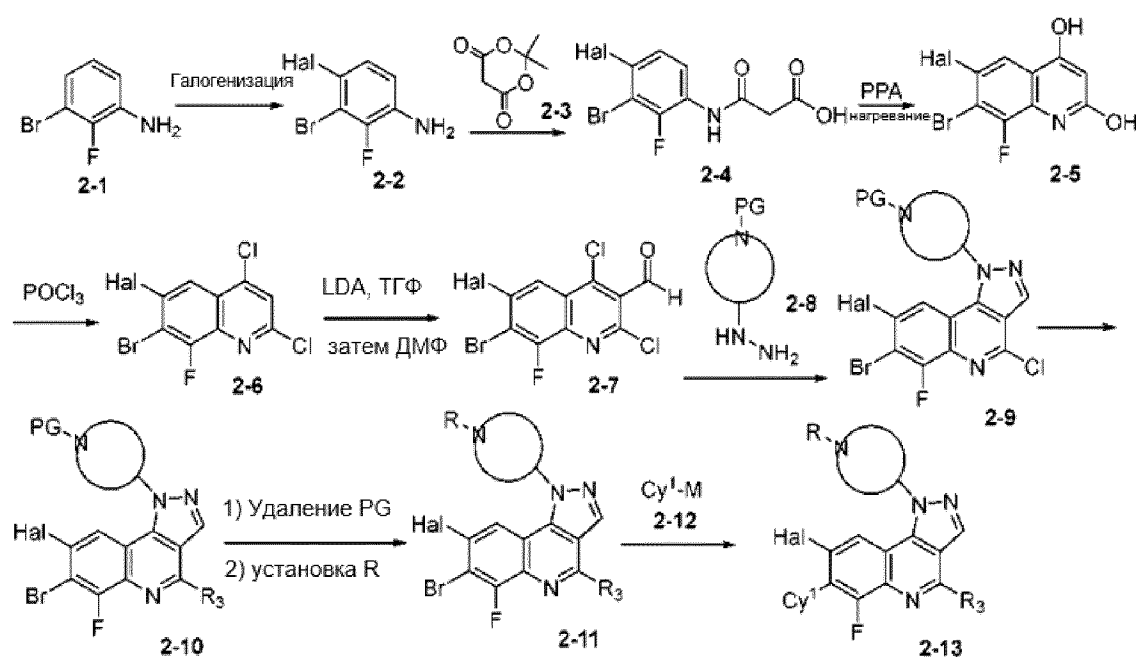
Схема 1



Соединения формулы 1-12 могут быть получены *путем* синтеза, изложенным на

схеме 1. Галогенированием коммерчески доступного исходного вещества **1-1** подходящим реагентом, таким как *N*-хлорсукцинимид (NCS), получают промежуточное соединение **1-2** (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I). Промежуточное соединение **1-4** затем может быть получено конденсацией промежуточного соединения **1-2** диэтил-2-(этоксиметилен)малонатом (**1-3**), затем циклизацией при нагревании в соответствующем высококипящем растворителе (например, Ph₂O) с получением хинолона **1-5**. Обработкой промежуточного соединения **1-5** POCl₃ получают промежуточное соединение **1-6**. Восстановлением этилового сложного эфира восстановителем (таким как DIBAL), а затем окислением спирта подходящим реагентом, таким как периодинан Десса-Мартина, получают промежуточное соединение **1-7**. В результате реакции циклизации с гидразином **1-8** (PG представляет собой соответствующую защитную группу, такую как Boc) получают трициклический аддукт **1-9**. Соединение **1-11** затем может быть получено при помощи реакции сочетания соединения **1-9** с аддуктом формулы **1-10**, в котором M представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [например, M представляет собой B(OR)₂, Sn(Алкил)₃ или Zn-Hal], при стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора), или стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора). Удаление защитной группы в **1-11** и последующая функционализация полученного аддукта (например, путем соединения с хлоридом кислоты, например, акрилоилхлоридом) позволяет получить желаемый продукт **1-12**.

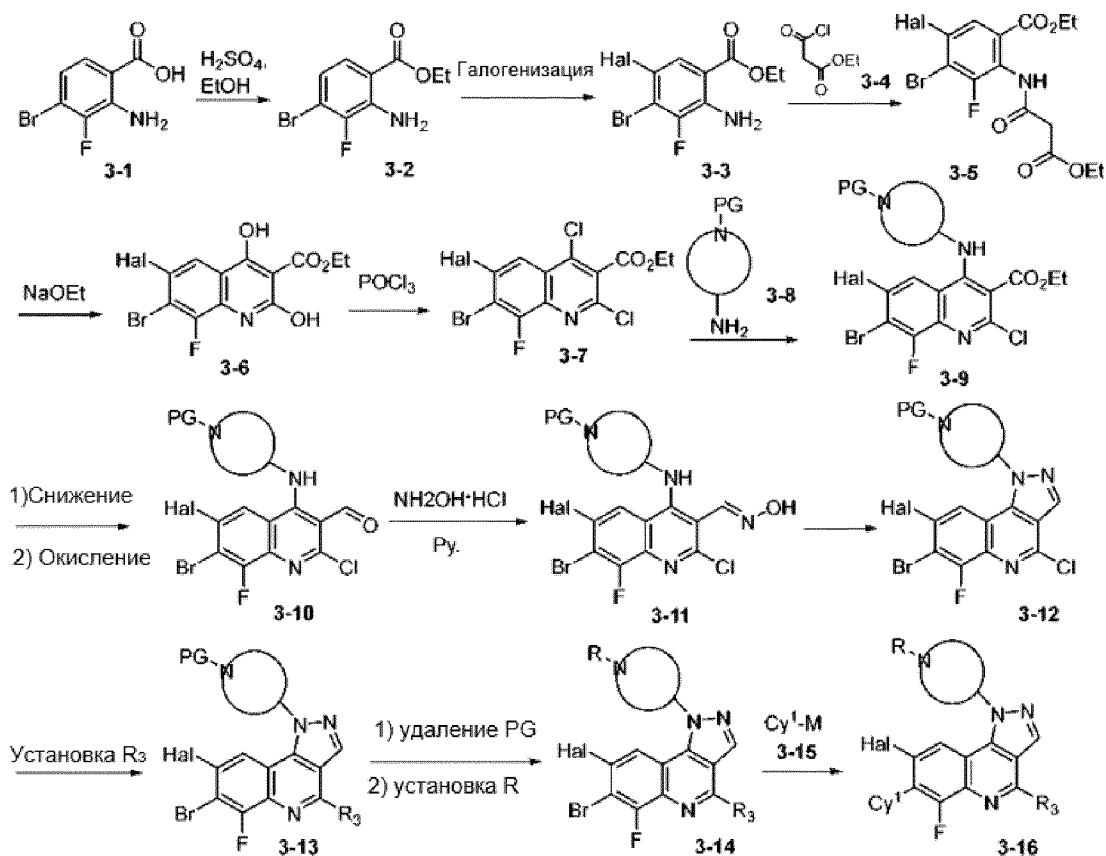
Схема 2



Соединения формулы **2-13** могут быть получены с помощью пути синтеза, изложенного на схеме 2. Галогенирование коммерчески доступного исходного материала

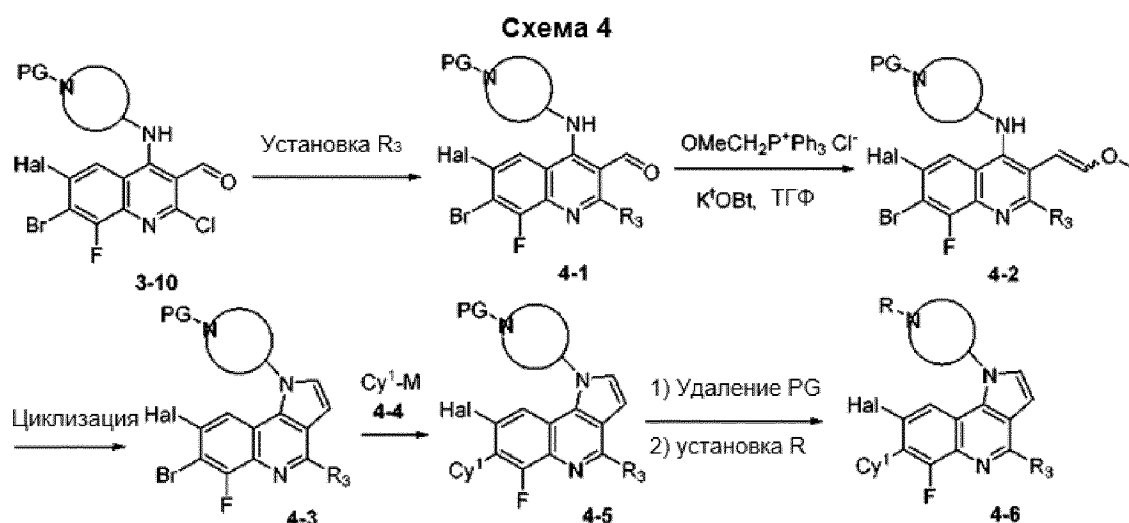
2-1 подходящим реагентом, таким как *N*-хлорсукцинимид (NCS), дает промежуточное соединение **2-2** (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I). Соединение **2-4** может быть получено обработкой **2-2** реагентами, такими как 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (**2-3**). Промежуточное соединение **2-4** может подвергаться реакции циклизации (в полифосфорной кислоте в тепловом режиме) для доставки соединения **2-5**, которое может быть обработано подходящим реагентом (например, POCl₃) с получением соединения **2-6**. Промежуточное соединение **2-6** может быть обработано подходящим реагентом (таким как LDA в ТГФ, затем DMF) с образованием соединения **2-7**. Конденсация промежуточного соединения **2-7** гидразином **2-8** (PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как Boc) может быть проведена с образованием соединения **2-9**. R³ группа в **2-10** затем может быть введена подходящей трансформацией, такой как реакция S_NAr или реакция сочетания. Промежуточное соединение **2-10** может сначала подвергаться снятию защитной группы PG с последующей функционализацией полученного амина (например, соединением с хлоридом кислоты, например, акрилоилхлоридом), после чего получают соединение **2-11**. Требуемый продукт **2-13** может быть получен реакцией кросс-сочетания между **2-11** и аддуктом формулы **2-12**, в котором M представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [*например*, M представляет собой B(OR)₂, Sn(Алкил)₃ или Zn-Hal], при стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (*например*, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (*например*, в присутствии палладиевого катализатора), или стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (*например*, в присутствии палладиевого катализатора). Порядок описанных выше химических реакций может быть изменен соответствующим образом для получения различных аналогов.

Схема 3



Соединения формулы 3-16 могут быть получены *путем* синтеза, изложенным на схеме 3. Эстерификация коммерчески доступного исходного материала 3-1 с помощью H_2SO_4 в этаноле. Галогенированием соединения 3-2 подходящим реагентом, таким как *N*-хлорсукцинимид (NCS), получают промежуточное соединение 3-3 (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I). Соединение 3-5 может быть получено обработкой 3-3 реагентами, такими как этилмалонилхлорид (3-4). Промежуточное соединение 3-5 может подвергаться реакции циклизации (например, этоксид натрия в этаноле) для доставки соединения 3-6, которое может быть обработано подходящим реагентом (например, $POCl_3$) с получением соединения 3-7. Конденсация промежуточного соединения 3-7 амином 3-8 (PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как Boc) может быть проведена с образованием соединения 3-9. Восстановлением сложного эфира восстановителем (таким как DIBAL), а затем окислением промежуточного соединения окисляющим реагентом (таким как периодинан Десса-Мартина) получают альдегид 3-10. Обработкой промежуточного соединения 3-10 гидроксилamina гидрохлоридом и пиридином получают соединение 3-11. Промежуточное соединение 3-11 может подвергаться реакции циклизации (такой как метансульфонилхлорид, аминопиридин в ДХМ) для доставки соединения 3-12. R^3 группа в 3-13 затем может быть введена подходящей трансформацией, такой как реакция S_NAr или реакция сочетания. Промежуточное соединение 3-13 может сначала подвергаться снятию защитной группы PG с последующей функционализацией полученного амина (например, соединением с

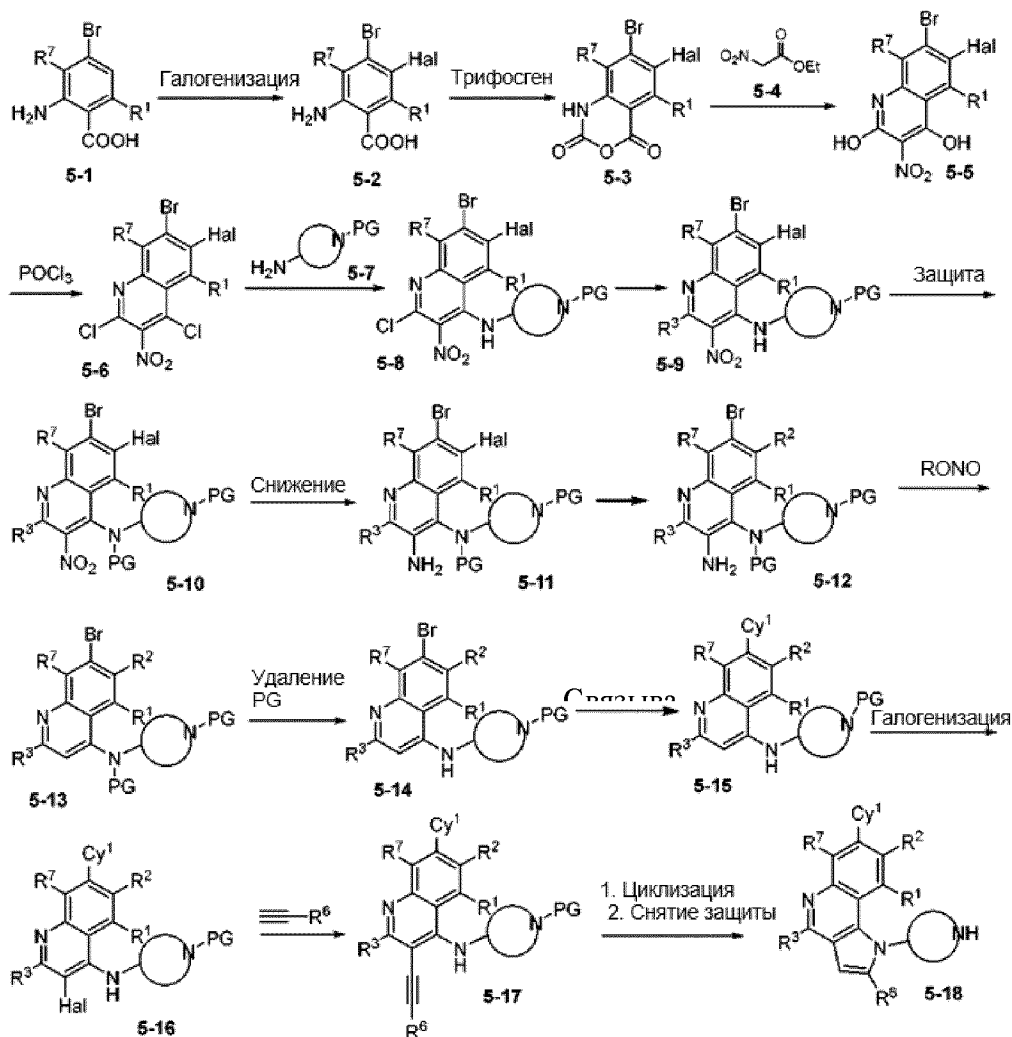
хлоридом кислоты, например, акрилоилхлоридом), после чего получают соединение 3-14. Требуемый продукт 3-16 может быть получен реакцией кросс-сочетания между 3-14 и аддуктом формулы 3-15, в котором М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [например, М представляет собой $B(OR)_2$, $Sn(Alkyl)_3$ или $Zn-Hal$], при стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора), или стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора). Порядок описанных выше химических реакций может быть изменен соответствующим образом для получения различных аналогов.



Соединения формулы 4-6 могут быть получены путем синтеза, изложенным на схеме 4. Промежуточное соединение 3-10 превращают в соединение 4-1 подходящей трансформацией, такой как реакция S_NAr или реакция сочетания. Проводят реакцию Виттига альдегида 4-1 с (метоксиметил)трифенилфосфония хлоридом и трет-бутоксидом калия в ТГФ с получением соединения 4-2. Промежуточное соединение 4-2 может подвергаться реакции циклизации (такой как TFA в ДХМ) для доставки соединения 4-3. Промежуточное соединение 4-5 может быть получено реакцией кросс-сочетания между 4-3 и аддуктом формулы 4-4, в котором М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [например, М представляет собой $B(OR)_2$, $Sn(Alkyl)_3$ или $Zn-Hal$], при стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора), или стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора). Соединение 4-5 может сначала подвергаться снятию защитной группы PG с последующей функционализацией полученного амина (например, соединением с хлоридом кислоты, например,

акрилоилхлоридом), после чего получают соединение 4-6. Порядок описанных выше химических реакций может быть изменен соответствующим образом для получения различных аналогов.

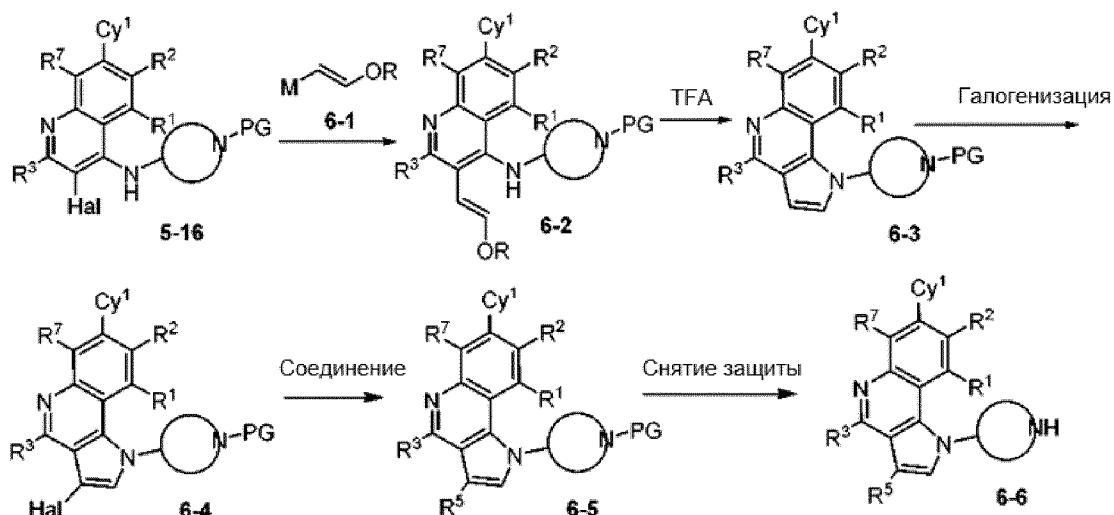
Схема 5



Соединения формулы **5-18** могут быть получены с помощью пути синтеза, изложенного на схеме 5. Галогенированием исходного материала **5-1** с помощью соответствующего реагента, такого как *N*-хлорсукцинимид (NCS), получают промежуточное соединение **5-2** (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I). Соединение **5-3** может быть получено обработкой **5-2** реагентами, такими как трифосген. Промежуточное соединение **5-3** затем может реагировать со сложным эфиром **5-4** для доставки нитросоединения **5-5**, которое может быть обработано подходящим реагентом (например, POCl₃) с получением соединения **5-6**. Реакция S_NAr промежуточного соединения **5-6** с амином **5-7** (PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как Boc) может быть проведена с образованием соединения **5-8**. R³ группа в **5-9** затем может быть введена с помощью подходящей трансформацией, такой как реакция S_NAr или реакция сочетания. Защита аминогруппы позволяет получить промежуточное соединение **5-10**, которое может быть восстановлено в присутствии восстановителей (например, Fe в уксусной кислоте) с получением **5-11**. Галоген из **5-11** (Hal) может быть необязательно

преобразован в R² сочетанием, опосредованным переходным металлом, или другим подходящим способом с получением 5-12. Диазотирование и восстановление аминогруппы на 5-12 позволяет получить промежуточное соединение 5-13, которое после удаления защитной группы (PG) обеспечивает 5-14. Присоединение брома в 5-14 дает 5-15, который может быть галогенирован с получением промежуточного соединения 5-16. Сочетание по Сонагашира позволяет получить 5-17, которое после циклизации и снятия защитных групп обеспечивает соединения формулы 5-18.

Схема 6



Соединения формулы 6-6 могут быть получены *путем* синтеза, изложенным на схеме 6. Сочетание соединения 5-16 с M (B, Sn, Si, Zn) замещенным виниловым эфиром 6-1 получают промежуточные соединения 6-2, что при обработке в кислых условиях (например, TFA) приводит к 6-3. Галогенированием 6-3 получают 6-4, которое может быть превращено в производные 6-5 реакцией сочетания или другой подходящей трансформацией. Снятием защитных групп с 6-5 затем получали соединения формулы 6-6.

Белок KRAS

Семейство Ras состоит из трех членов: KRAS, NRAS и HRAS. Виды рака с мутацией RAS составляют приблизительно 25% видов рака человека. KRAS является наиболее часто мутировавшей изоформой в раковых заболеваниях человека: 85% всех мутаций RAS приходится на KRAS, 12% на NRAS и 3% на HRAS (Simanshu, D. et al. Cell 170.1 (2017):17-33). Мутации KRAS распространены среди трех самых смертельных видов рака: поджелудочной железы (97%), толстой кишки (44%) и легких (30%) (Cox, A.D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51). Большинство мутаций RAS происходит в аминокислотных остатках/кодонах 12, 13 и 61; мутации в кодоне 12 наиболее часто встречаются в KRAS. Частота специфических мутаций варьирует между генами RAS, и мутации G12D наиболее преобладают в KRAS, тогда как мутации Q61R и G12R наиболее частые в NRAS и HRAS. Кроме того, спектр мутаций в изоформе RAS различается между типами рака. Например, мутации KRAS G12D преобладают в раке поджелудочной железы (51%), затем следуют колоректальные аденокарциномы (45%) и рак легких (17%) (Cox, A.D.

et al. *Nat Rev Drug Discov* (2014) 13:828-51). С другой стороны, мутации KRAS G12C преобладают в немелкоклеточном раке легкого (NSCLC), составляя 11-16% аденокарцином легкого (почти половина мутантных KRAS представляет собой G12C), а также 2-5% аденокарцином поджелудочной железы и колоректальных аденокарцином, соответственно (Cox, A.D. et al. *Nat. Rev. Drug Discov.* (2014) 13:828-51). С использованием нокдауна тысяч генов с помощью кшРНК на сотнях линий раковых клеток геномные исследования показывали, что раковые клетки с мутациями KRAS сильно зависят от функции KRAS для роста клеток (McDonald, R. et al. *Cell* 170 (2017): 577-592). В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что мутации KRAS играют важную роль в раковых заболеваниях человека, таким образом, разработка ингибиторов, нацеленных на мутант KRAS, может оказаться полезной при клиническом лечении заболеваний, для которых характерна мутация KRAS.

Способы применения

Типы рака, с которыми связан KRAS с мутациями G12C, G12V и G12D, включают без ограничения: карциномы (например, поджелудочной железы, толстой и прямой кишки, легкого, мочевого пузыря, желудка, пищевода, молочной железы, головы и шеи, кожи шейки матки, щитовидной железы); гемопоэтические злокачественные новообразования (например, миелопролиферативные новообразования (МПН), миелодиспластический синдром (МДС), хронический и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ и ЮММЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ) и множественную миелому (ММ)); и другие новообразования (например, глиобластома и саркому). Кроме того, были обнаружены мутации KRAS при приобретенной устойчивости к анти-EGFR терапии (Knickelbein, K. et al. *Genes & Cancer*, (2015): 4-12). Мутации KRAS были выявлены при иммунологических и воспалительных расстройствах (Fernandez-Medarde, A. et al. *Genes & Cancer*, (2011): 344-358), таких как ассоциированное с Ras лимфопролиферативное расстройство (RALD) или ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ), вызванных соматическими мутациями KRAS или NRAS.

Соединения по настоящему изобретению могут ингибировать активность белка KRAS. Например, соединения по настоящему изобретению можно использовать для ингибирования активности KRAS в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающегося в ингибировании фермента, путем введения ингибирующего количества одного или более соединений по настоящему изобретению в клетку, индивидууму или пациенту.

В качестве ингибиторов KRAS соединения по настоящему изобретению применимы при лечении различных заболеваний, связанных с аномальной экспрессией или активностью KRAS. Соединения, которые ингибируют KRAS, будут полезны для обеспечения средств предотвращения роста или индукции апоптоза в опухолях или путем ингибирования ангиогенеза. Следовательно, ожидается, что соединения по настоящему изобретению окажутся полезными при лечении или профилактике пролиферативных нарушений, таких как виды рака. В частности, опухоли с активирующими мутантными

формами рецепторных тирозинкиназ или с повышенной экспрессией рецепторных тирозинкиназ могут быть особенно чувствительны к ингибиторам.

В аспекте в настоящем документе представлен способ ингибирования активности KRAS, при этом указанный способ включает приведение в контакт соединения по настоящему изобретению с KRAS. В варианте осуществления приведение в контакт включает введение соединения пациенту.

В аспекте в настоящем документе представлен способ ингибирования белка KRAS с мутацией G12C, при этом указанный способ включает приведение в контакт соединения по настоящему изобретению с KRAS.

В аспекте в настоящем документе представлен способ ингибирования белка KRAS с мутацией G12D, при этом указанный способ включает приведение в контакт соединения по настоящему изобретению с KRAS.

В аспекте в настоящем документе представлен способ ингибирования белка KRAS с мутацией G12V, при этом указанный способ включает приведение в контакт соединения по настоящему изобретению с KRAS.

В другом аспекте в настоящем документе представлен способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием взаимодействия KRAS, при этом указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения любой из формул, раскрытых в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления иммунологическое или воспалительное расстройство. В другом варианте осуществления иммунологическое или воспалительное расстройство представляет собой ассоциированное с Ras лимфопролиферативное расстройство и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, вызванный соматическими мутациями KRAS.

В еще одном аспекте в данном документе представлен способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием белка KRAS, несущего мутацию G12D, причем указанный способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения любой из раскрытых в данном документе формул или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе представлен способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием белка KRAS, несущего мутацию G12V, причем указанный способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения любой из раскрытых в данном документе формул или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе предложен также способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединений, раскрытых в данном документе.

В другом аспекте в данном документе также представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединений, раскрытых в данном документе, при этом рак

характеризуется взаимодействием с белком KRAS, несущим мутацию G12D.

В другом аспекте в данном документе также представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединений, раскрытых в данном документе, при этом рак характеризуется взаимодействием с белком KRAS, несущим мутацию G12V.

В еще одном аспекте в настоящем документе представлен способ лечения рака у пациента, при этом указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества любого из соединений, раскрытых в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления гематологических видов рака, сарком и глиобластомы. В другом варианте осуществления гематологический рак выбран из миелопролиферативных новообразований, миелодиспластического синдрома, хронического и ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза и множественной миеломы. Еще в одном варианте осуществления карцинома выбрана из карциномы поджелудочной железы, толстой и прямой кишки, легкого, мочевого пузыря, желудка, пищевода, молочной железы, головы и шеи, кожи шейки матки и щитовидной железы.

В одном из аспектов в данном документе представлен способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием взаимодействия с KRAS или его мутантом, у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения пациенту соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей раскрытое в данном документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с другой терапией или терапевтическим средством, как описано в данном документе.

В варианте осуществления рак выбран из гематологических видов рака, сарком, видов рака легких, рака желудочно-кишечного тракта, рака мочеполовых путей, рака печени, рака костей, рака нервной системы, гинекологических видов рака и видов рака кожи.

В другом варианте осуществления рак легких выбран из немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), мелкоклеточного рака легкого, бронхогенной карциномы, плоскоклеточной бронхогенной карциномы, недифференцированной мелкоклеточной бронхогенной карциномы, недифференцированной крупноклеточной бронхогенной карциномы, аденокарциномы, бронхогенной карциномы, альвеолярной карциномы, бронхиолярной карциномы, аденомы бронхов, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы, мелкоклеточной и немелкоклеточной карциномы, аденомы бронхов и плевропульмональной бластомы.

Еще в одном варианте осуществления рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких (НМРЛ). Еще в другом варианте осуществления рак легких представляет собой аденокарциному.

В варианте осуществления рак желудочно-кишечного тракта выбран из

плоскоклеточной карциномы пищевода, аденокарциномы пищевода, лейомиосаркомы пищевода, лимфомы пищевода, карциномы желудка, лимфомы желудка, лейомиосаркомы желудка, экзокринной карциномы поджелудочной железы, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, инсулиномы поджелудочной железы, глюкагономы поджелудочной железы, гастриномы поджелудочной железы, карциноидных опухолей поджелудочной железы, вилломы поджелудочной железы, аденокарциномы тонкой кишки, лимфомы тонкой кишки, карциноидных опухолей тонкой кишки, саркомы Капоши, лейомиомы тонкой кишки, гемангиомы тонкой кишки, липомы тонкой кишки, нейрофибромы тонкой кишки, фибромы тонкой кишки, аденокарциномы толстой кишки, тубулярной аденомы толстой кишки, ворсинчатой аденомы толстой кишки, гамартомы толстой кишки, лейомиомы толстой кишки, рака толстой и прямой кишки, рака желчного пузыря и рака анального канала.

В варианте осуществления рак желудочно-кишечного тракта представляет собой рак толстой и прямой кишки.

В другом варианте осуществления рак представляет собой карциному. Еще в одном варианте осуществления карцинома выбрана из карциномы поджелудочной железы, карциномы толстой и прямой кишки, карциномы легких, карциномы мочевого пузыря, карциномы желудка, карциномы пищевода, карциномы молочной железы, карциномы головы и шеи, карциномы кожи шейки матки и карциномы щитовидной железы.

Еще в другом варианте осуществления рак представляет собой гемопоэтическое злокачественное новообразование. В варианте осуществления гемопоэтическое злокачественное новообразование выбрано из множественной миеломы, острого миелоцитарного лейкоза и миелопролиферативных новообразований.

В другом варианте осуществления рак представляет собой новообразование. Еще в одном варианте осуществления новообразование представляет собой глиобластому или саркому.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения опосредованного KRAS расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах осуществления заболевания и признаки, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения гематологические виды рака, саркомы, виды рака легких, рака желудочно-кишечного тракта, рака мочеполовых путей, рака печени, рака костей, рака нервной системы, гинекологические виды рака и виды рака кожи.

Примеры гематологических видов рака включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоцитарный лейкоз (ОМЛ), острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелоцитарный лейкоз (ХМЛ), диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома (включая

рецидивирующую или резистентную НХЛ и рецидивирующую фолликулярную), лимфома Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (ПМФ), истинную полицитемию (ИП) и эссенциальный тромбоцитоз (ЭТ), $\delta\pi 11$ миелопролиферативный синдром, миелодиспластический синдром (МДС), Т-клеточную острую лимфобластную лимфому (Т-ОЛЛ), множественную миелому, кожную Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз взрослых, макроглобулинемию Вальденстрема, волосатоклеточную лимфому, лимфому маргинальной зоны, хроническую миелогенную лимфому и лимфому Беркитта.

Примеры сарком включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гарматому, лимфосаркому, лейомиосаркому и тератому.

Примеры видов рака легких включают немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), мелкоклеточный рак легкого, бронхогенную карциному (плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную, недифференцированную крупноклеточную, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиальную аденому, хондроматозную гамартому, мезотелиому, мелкоклеточную и немелкоклеточную карциному, аденому бронхов и плевропульмональную бластому.

Примеры видов рака желудочно-кишечного тракта включают рак пищевода (плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому), поджелудочной железы (экзокринную карциному поджелудочной железы, протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, випому), тонкой кишки (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофиброму, фиброму), толстой кишки (аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому), рак толстой и прямой кишки, рак желчного пузыря и рак анального канала.

Примеры видов рака мочеполовой системы включают рак почки (аденокарциному, опухоль Вильма [нефробластому], почечно-клеточную карциному), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточную карциному, переходно-клеточную карциному, аденокарциному), простаты (аденокарциному, саркому), яичка (семиному, тератому, тератокарциному, хориокарциному, саркому, интерстициально-клеточную карциному, фиброму, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому) и уротелиальную карциному.

Примеры онкологических заболеваний печени включают гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

Примеры онкологических заболеваний костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулум-клеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную хордому, остеохондрому (костно-хрящевой экзостоз), доброкачественную хондрому,

хондробластому, хондромиксофиброму, остеонидную остеому и гигантоклеточные опухоли.

Примеры видов рака нервной системы включают рак черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), оболочек головного мозга (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головного мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома (пинеалома), глиобластома, мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли, нейроэктодермальные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома), нейробластому, болезнь Лермитта-Дюкло и опухоли шишковидной железы.

Примеры видов гинекологического рака включают рак молочной железы (протоковая карцинома, лобулярная карцинома, карцинома молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, HER2-положительный рак молочной железы, воспалительный рак молочной железы, папиллярная карцинома), матки (карцинома эндометрия), шейки матки (карцинома шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), яичников (рак яичников (серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулезоклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома) и фаллопиевых труб (карцинома).

Примеры раковых заболеваний кожи включают меланому, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, рак кожи из клеток Меркеля, родинки, диспластические невусы, липому, ангиому, дерматофиброму и келоиды.

Примеры видов рака головы и шеи включают глиобластому, меланому, рабдосаркому, лимфосаркому, остеосаркому, плоскоклеточные саркомы, аденокарциномы, рак ротовой полости, рак гортани, рак носоглотки, рак носа и околоносовых органов, рак щитовидной железы и паращитовидных желез, опухоли глаза, опухоли губ и рта и плоскоклеточный рак головы и шеи.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть применимы при ингибировании метастазирования опухоли.

В дополнение к онкогенным новообразованиям соединения по настоящему изобретению применимы при лечении нарушений скелета и хондроцитов, включая без ограничения ахондроплазию, гипохондроплазию, карликовость, танатофорную дисплазию (TD) (клинические формы TD I и TD II), синдром Аперта, синдром Крузона, синдром Джексона-Вейсса, синдром кутисовой извилины Бира-Стивенсона, синдром Пфайффера и синдром краниосиностоза. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения пациента, страдающего от нарушения скелета или хондроцитов.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения болезни Альцгеймера, ВИЧ или туберкулеза.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин « $\delta p11$ миелопролиферативный синдром» относится к миелоидным/лимфоидным новообразованиям, связанным с эозинофилией и аномалиями FGFR1.

В контексте данного документа термин «клетка» предназначен для обозначения клетки, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка *ex vivo* может быть частью образца ткани, вырезанного из организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vitro* может представлять собой клетку в клеточной культуре. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vivo* представляет собой клетку, живущую в организме, таком как млекопитающее.

В контексте настоящего документа термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, «приведение в контакт» KRAS с соединением, описанным в настоящем изобретении, включает введение описанного в настоящем изобретении соединения индивидууму или пациенту, такому как человек, с KRAS, а также, например, введение соединения, описанного в настоящем изобретении, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий KRAS.

В контексте настоящего документа термины «индивидуум», «субъект» или «пациент», используемые как синонимы, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупного рогатого скота, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно к людям.

Используемая в настоящем документе фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, например, количеству любой из твердых форм или их солей, как раскрыто в настоящем изобретении, которое вызывает биологический или лекарственный ответ, который требуется в ткани, системе, животном, индивиде или человеке, что является желаемым для исследователя, ветеринара, семейного врача или другого лечащего врача. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае может быть определено с помощью методов, известных специалисту в данной области техники.

Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Используемая в данном документе фраза «фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или среде-носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Вспомогательные вещества или носители, как правило, безопасны, не токсичны и не являются ни биологически, ни

иным образом нежелательными и включают вспомогательные вещества или носители, приемлемые для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения у людей. В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым», как определено в данном документе. См., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

В контексте данного документа термин «лечащий» или «лечение» относится к ингибированию заболевания; например, ингибированию заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*m. e.*, прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики) или облегчению заболевания; например, облегчению заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*m. e.*, обращение патологии и/или симптоматики), такого как уменьшение тяжести заболевания.

Термин «предотвращать», «предотвращение» или «профилактика», как используется в данном изобретении, включает профилактику по меньшей мере одного симптома, связанного или вызванного предотвращаемым состоянием, заболеванием или нарушением.

Следует понимать, что некоторые признаки данного изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в виде одного варианта осуществления (в то время как варианты осуществления предназначены для объединения, как если бы они были записаны в многократно зависимой форме). Напротив, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

Комбинированные терапии

I. Виды лечения онкологического заболевания

На рост и выживание раковых клеток может влиять дисфункция нескольких сигнальных путей. Таким образом, для лечения таких состояний полезно комбинировать различные ингибиторы ферментов/белков/рецепторов, демонстрирующие разные предпочтения в отношении мишеней, активность которых они модулируют. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем на одну биологическую молекулу, участвующую в данном сигнальном пути) может снизить вероятность возникновения лекарственной устойчивости в популяции клеток и/или снизить токсичность лечения.

Один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как, например, химиотерапевтические, противовоспалительные агенты, стероиды, иммунодепрессанты,

иммуноонкологические агенты, ингибиторы метаболических ферментов, ингибиторы хемокиновых рецепторов и ингибиторы фосфатазы, а также таргетные терапии, такие как Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF, FAK и ингибиторы киназы CDK4/6, такие как, например, описанные в WO 2006/056399, могут использоваться в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения заболеваний, нарушений или состояний, связанных с CDK2. Другие агенты, такие как терапевтические антитела, можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения заболеваний, нарушений или состояний, связанных с CDK2. Один или более дополнительных фармацевтических агентов можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK2 вводят или используют в комбинации с ингибитором BCL2 или ингибитором CDK4/6.

Соединения, как раскрыто в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более другими терапевтическими ингибиторами ферментов/белков/рецепторов для лечения заболеваний, таких как рак, и других заболеваний или нарушений, описанных в данном документе. Примеры заболеваний и показаний, поддающихся лечению с помощью комбинированной терапии, включают описанные в данном документе. Примеры видов рака включают солидные опухоли и не-солидные опухоли, такие как жидкие опухоли, онкологические заболевания крови. Примеры инфекций включают вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции. Например, соединения настоящего изобретения могут быть объединены с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK4/6, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, киназа фосфорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, PI3K (альфа, бета, гамма, дельта, и множественный или селективный), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, киназы TAM (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего раскрытия можно комбинировать с одним или более из следующих ингибиторов для лечения онкологического заболевания или инфекций. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать с соединениями по данному изобретению, для лечения рака и инфекций, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, *например*, пемигатиниб (INCB54828), INCB62079), ингибитор EGFR (также известный как Erb-1 или HER-1; *например*, эрлотиниб, gefитиниб, вандетаниб, орсимертиниб, цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб), ингибитор VEGFR или блокатор пути (*например* бевацизумаб, пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, регорафениб, понатиниб, кабозантиниб, вандетаниб, рамуцирумаб, ленватиниб, зив-афлиберцепт), ингибитор PARP (*например*, олапариб, рукапариб, велипариб или нирапариб), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2; *например*, руксолитиниб или *барицитиниб*; или JAK1; *например*, *итацитиниб* (INCB39110),

INCB052793 или *INCB054707*), ингибитор IDO (например, эпикадостат, NLG919 или BMS-986205, MK7162), ингибитор LSD1 (например, GSK2979552, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (например, парсаклизиб (*INCB50465*) или *INCB50797*), ингибитор PI3K-гамма, такой как селективный ингибитор PI3K-гамма, ингибитор Pim (например, *INCB53914*), ингибитор CSF1R, рецептора тирозинкиназы TAM (Tyro-3, Ax1 и Mer; например, *INCB081776*), антагонист аденозинового рецептора (например, антагонист рецептора A2a/A2b), ингибитор HPK1, ингибитор хемокинового рецептора (например, ингибитор CCR2 или CCR5), ингибитор фосфатазы SHP1/2, ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), такой как ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, ингибиторы бромидо и экстратерминальных членов семейства белков (например, ингибиторы бромодомена или ингибиторы BET, такие как *INCB54329* и *INCB57643*), ингибиторы с-MET (например, капматиниб), антитело против CD19 (например, тафаситамаб), ингибитор ALK2 (например, *INCB00928*); или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединение или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором PI3K δ . В некоторых вариантах осуществления соединения или соли, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK. В некоторых вариантах осуществления соединения или соли, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK1 или JAK2 (например, барицитинибом или руксолитинибом). В некоторых вариантах осуществления соединения или соли, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK1. В некоторых вариантах осуществления соединения или соли, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK1, который является селективным по сравнению с JAK2.

Примеры антител для использования в комбинированной терапии включают без ограничения трастузумаб (например, анти-HER2), ранибизумаб (например, анти-VEGF-A), бевацизумаб (AVASTINTM, например, анти-VEGF), панитумумаб (например, анти-EGFR), цетуксимаб (например, анти-EGFR), ритуксан (например, анти-CD20) и антитела, направленные на с-MET.

Один или более из следующих агентов могут быть использованы в сочетании с соединениями по настоящему описанию и представлены в качестве неограничивающего списка: цитостатический агент, цисплатин, доксорубин, таксотер, таксол, этопозид, иринотекан, камптостар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSATM(гефитиниб), TARCEVATM (эрлотиниб), антитела к EGFR, интрон, ага-С, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урациловый иприт, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилтиофосфорамин, бусульфид, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксурин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, оксалиплатин, лейковирин, ELOXATINTM (оксалиплатин), пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин,

митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид 17 α -этинилэстрадиол, диэтилстилбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолон пропионат, тестолактон, мегестролацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, амиглютетимид, эстрамустин, медроксипрогестерон ацетат, лейпролид, флутамид, торемифен, гозерелин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навельбин, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, дролоксафин, гексаметилмеламин, авастин, HERCEPTIN™ (трастузумаб), BEXXAR™ (тозитумомаб), VELCADE™ (бортезомиб), ZEVALIN™ (ибритумомаб тиуксетан), TRISENOX™ (триоксид мышьяка), XELODA™ (капецитабин), винорелбин, порфимер, ERBITUX™ (цетуксимаб), тиотепа, альтретамин, мелфалан, трастузумаб, лерозол, фульвестрант, экземестан, ифосфомид, ритуксимаб, C225 (цетуксимаб), кампат (алемтузумаб), клофарабин, кладрибин, афидиколон, ритуксан, сунитиниб, дасатиниб, тезацитабин, Sml1, флударабин, пентостатин, триапин, дидокс, тримидокс, амидокс, 3-AP и MDL-101,731.

Соединения по настоящему изобретению могут дополнительно использоваться в комбинации с другими способами лечения онкологического заболевания, например, химиотерапией, лучевой терапией, направленной на опухоль терапией, адъювантной терапией, иммунотерапией или хирургическим вмешательством. Примеры иммунотерапии включают лечение цитокинами (*например*, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, биспецифическое или мультиспецифическое антитело, конъюгат антитело-лекарственное средство, перенос адоптивных Т-клеток, агонисты рецептора Toll, агонисты RIG-I, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, включая талидомид или ингибитор JAK1/2, ингибитор PI3K δ и т. п. Соединения можно вводить в комбинации с одним или более противораковыми лекарственными средствами, такими как химиотерапевтическое средство. Примеры химиотерапевтических средств включают любое из следующего: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, хлорафабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дасатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозида фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фульвестрант, gefitinib, гемцитабин, гемтузумаба озогамин, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаба тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа 2a, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, меклорэтамин, мегестрола ацетат,

мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролона фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксель, памидронат, панитумаб, пегаспаргас, пегфилграстим, пеметрекседа динатрий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказу, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотэпа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат и золедронат.

Дополнительные примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы протеасом (*например*, бортезомиб), талидомид, ревлимид и агенты, повреждающие ДНК, такие как мелфалан, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и т. п.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Примеры ингибиторов Vcr-Abl включают мезилат иматиниба (GLEEVEC™), нилотиниб, дазатиниб, босутиниб и понатиниб и фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Vcr-Abl включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, и их аналоги, раскрытые в патентах США № 5521184, WO 04/005281 и США № 60/578,491.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают мидостаурин, лестуртиниб, линифаниб, сунитиниб, сунитиниб, малеат, сорафениб, хизартиниб, креноланиб, пакритиниб, тандутиниб, PLX3397 и ASP2215 и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120,

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают дабрафениб, сорафениб и вемурафениб, а также их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 00/09495 и WO 05/028444.

Пример подходящих ингибиторов FAK включает в себя VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 и GSK2256098, и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402.

Примеры подходящих ингибиторов CDK4/6 включают палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, лероциклиб и абемациклиб и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов CDK4/6 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 09/085185, WO 12/129344, WO 11/101409, WO 03/062236, WO 10/075074 и WO 12/061156.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по

настоящему изобретению можно применять в комбинации с одним или большим количеством других ингибиторов киназ, включая иматиниб, в частности, для лечения пациентов, резистентных к иматинибу или другим ингибиторам киназ.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с химиотерапевтическим средством при лечении онкологического заболевания и они могут улучшить ответ на лечение по сравнению с ответом на один химиотерапевтический агент без усиления его токсических эффектов. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с химиотерапевтическим средством, предусмотренным в настоящем документе. Например, дополнительные фармацевтические агенты, используемые при лечении множественной миеломы, могут включать, без ограничения, мелфалан, мелфалан плюс преднизон [MP], доксорубин, дексаметазон и велкейд (бортезомиб). Другие дополнительные агенты, используемые при лечении множественной миеломы, включают ингибиторы киназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK. В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM). Аддитивные или синергические эффекты являются желательными результатами комбинирования ингибитора CDK2 по настоящему изобретению с дополнительным агентом.

Агенты можно комбинировать с настоящим соединением в единой или непрерывной лекарственной форме, или агенты можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более другими ингибиторами или одним или более терапевтическими средствами для лечения инфекций. Примеры инфекций включают вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции.

В некоторых вариантах осуществления кортикостероид, такой как дексаметазон, вводят пациенту в комбинации с соединениями по изобретению, причем дексаметазон вводят периодически, а не непрерывно.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли могут быть объединены с другим иммуногенным агентом, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно применять, включают пептиды антигенов

меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли можно применять в комбинации с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки трансдуцируют для экспрессии GM-CSF. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевые вакцины включают белки вирусов, вызывающих рак человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус саркомы герпеса Капоши (KHSV). В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению можно использовать в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли можно комбинировать с иммунизацией дендритных клеток для активации сильных противоопухолевых ответов.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацеливают эффекторные клетки, экспрессирующие Fe-альфа- или Fe-гамма-рецептор на опухолевые клетки. Соединения по настоящему изобретению также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунный ответ хозяина.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления комбинации соединений по настоящему изобретению с другими терапевтическими агентами можно вводить пациенту до, во время и/или после трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток. Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с трансплантатом костного мозга для лечения различных опухолей кроветворного происхождения.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли можно использовать в комбинации с вакцинами для поднятия иммунного ответа на патогены, токсины и аутоантигены. Примеры патогенов, для которых этот терапевтический подход может быть особенно полезен, включают патогены, против которых в настоящее время нет эффективной вакцины, или патогены, для которых обычные вакцины менее чем полностью эффективны. Они включают в себя без ограничения ВИЧ, гепатит (A, B и C), грипп, герпес, лямблии, малярию, лейшманию, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*.

Вирусы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами настоящего раскрытия, включают без ограничения вирус папилломы человека, вирусы гриппа, гепатита A, B, C или D, аденовирус, поксвирус, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола, вирус кори, вирус герпеса

(например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барра), флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, корнавирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус осповакцины, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус моллюска, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Патогенные бактерии, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами согласно настоящему описанию, включают без ограничения хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллу, протей, серратию, псевдомонады, легионеллу, дифтерию, холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и бактерии болезни Лайма.

Патогенные грибы, вызывающие инфекции, которые можно лечить способами согласно настоящему описанию, включают без ограничения *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis* и т.п.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger* и т. п.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Патогенные паразиты, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению с помощью способов согласно настоящему описанию, включают без ограничения *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

Если пациенту вводят более одного фармацевтического агента, их можно вводить одновременно, по отдельности, последовательно или в комбинации (например, для более чем двух агентов).

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в стандартной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических агентов описано в «Physicians' Desk Reference» (PDR, например, 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), описание которого включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

II. Терапевтические средства, воздействующие на иммунные контрольные точки

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек для лечения заболеваний, таких как рак или инфекции. Примеры ингибиторов иммунных контрольных точек включают ингибиторы против молекул иммунных контрольных точек, таких как CBL-B, CD20, CD28, CD40, CD70, CD122, CD96, CD73, CD47, CDK2, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, HPK1, CD137 (также известная как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TLR (TLR7/8), TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу, стимулирующую контрольную точку, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах

осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу, ингибирующую контрольную точку, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации с одним или большим количеством агентов, выбранных из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации с одним или большим количеством агонистов молекул иммунных контрольных точек, например, OX40, CD27, GITR и CD137 (также известная как 4-1BB).

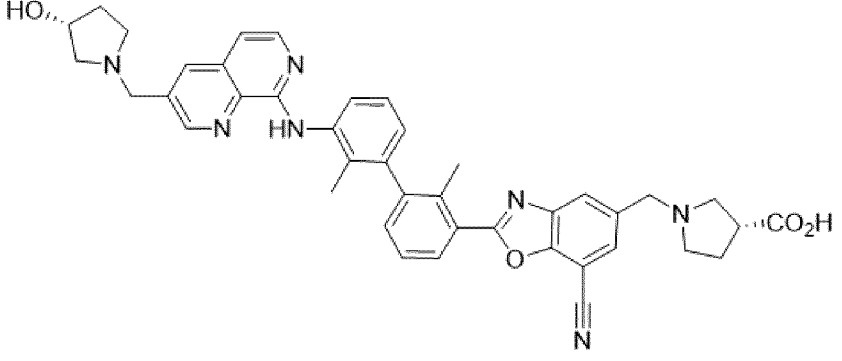
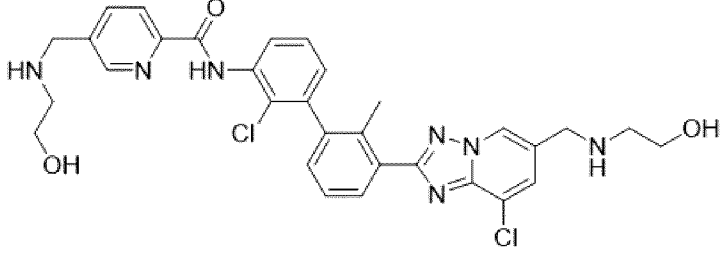
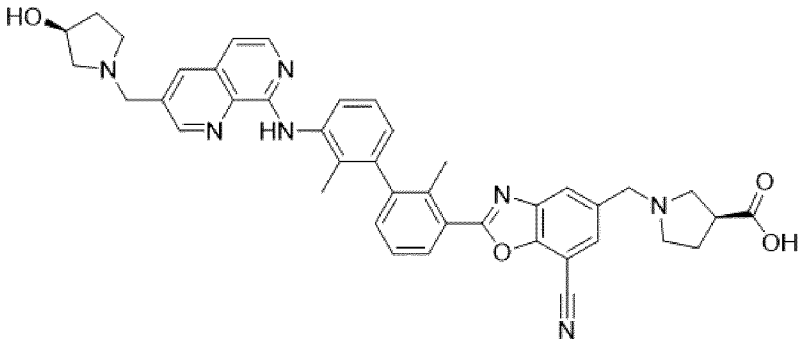
В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD1, антитело к PD-L1 или антитело к CTLA-4.

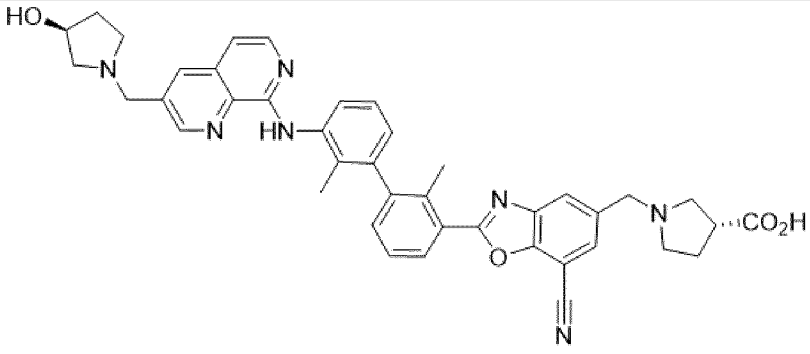
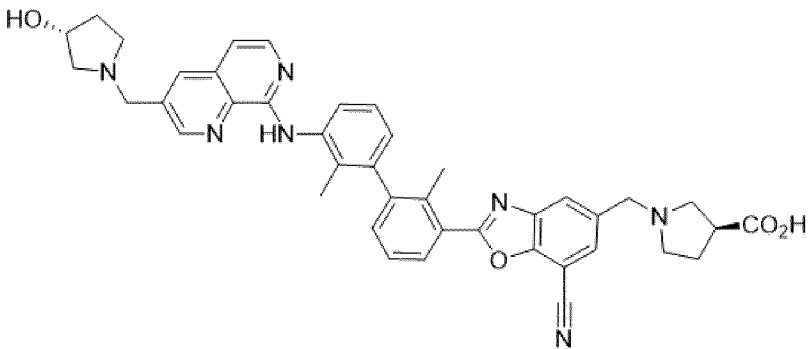
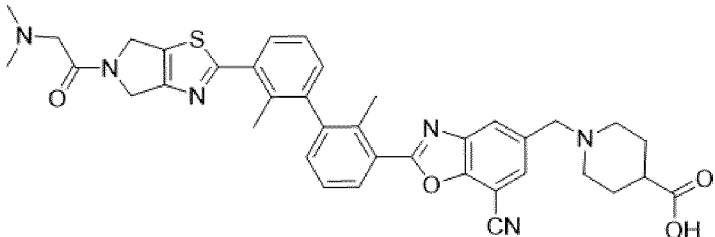
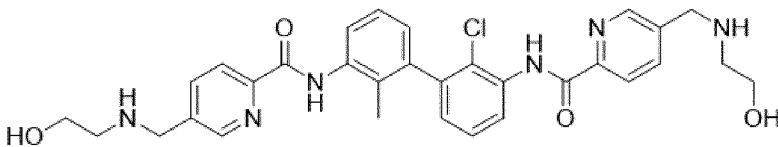
В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 или PD-L1, например, моноклональное антитело анти-PD-1 или анти-PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD-1 или анти-PD-L1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, цемиплимаб, атезолизумаб, авелумаб, тислелизумаб, спартализумаб (PDR001), цетрелимумаб (JNJ-63723283), торипалимумаб (JS001), камрелизумаб (SHR-1210), синтилимаб (IBI308), AB122 (GLS-010), AMP-224, AMP-514/MEDI-0680, BMS936559, JTX-4014, BGB-108, SHR-1210, MEDI4736, FAZ053, BCD-100, KN035, CS1001, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10, SHR-1316, CBT-502 (TQB2450), A167 (KL-A167), STI-A101 (ZKAB001), СК-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20, TSR-042 или LY3300054. В некоторых вариантах реализации, ингибитор PD-1 или PD-L1 представляет собой ингибитор, раскрытый в патентах США № 7488802, 7943743, 8008449, 8168757, 8217149 или 10308644; публикациях патентных заявок США №№ 2017/0145025, 2017/0174671, 2017/0174679, 2017/0320875, 2017/0342060, 2017/0362253, 2018/0016260, 2018/0057486, 2018/0177784, 2018/0177870, 2018/0179179, 2018/0179201, 2018/0179202, 2018/0273519, 2019/0040082, 2019/0062345, 2019/0071439, 2019/0127467, 2019/0144439, 2019/0202824, 2019/0225601, 2019/0300524 или 2019/0345170; или публикациях PCT WO 03042402, WO 2008156712, WO 2010089411, WO 2010036959, WO 2011066342, WO 2011159877, WO 2011082400 или WO 2011161699, все из которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой INCB086550.

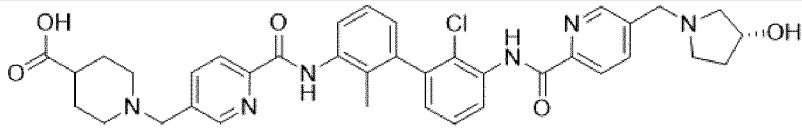
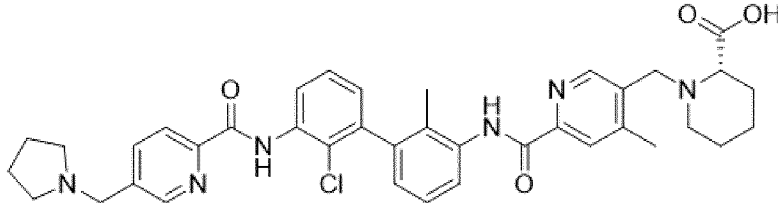
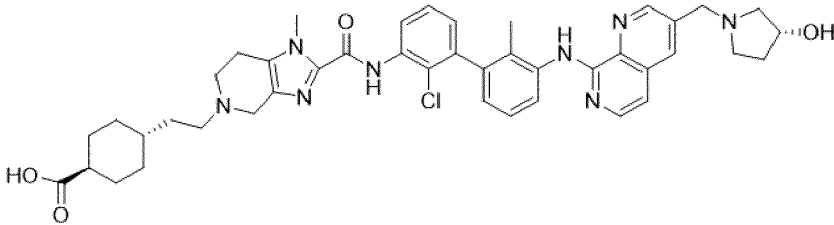
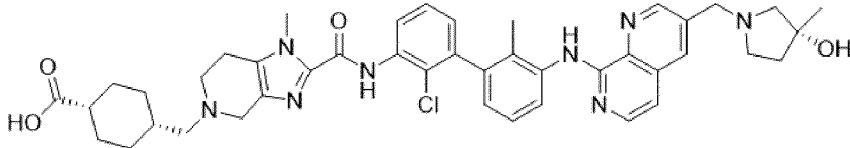
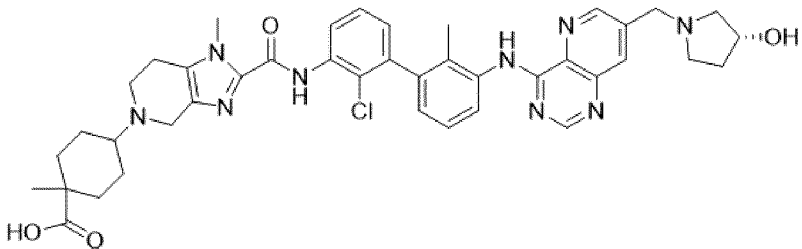
В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 выбран из соединений, приведенных в таблице А, или их фармацевтически приемлемых солей.

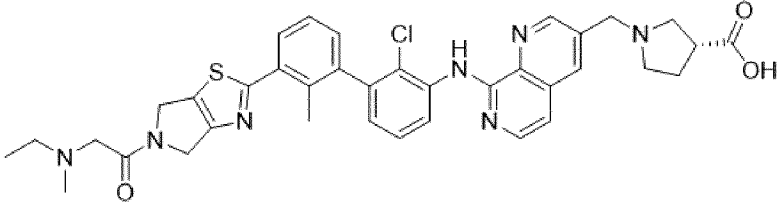
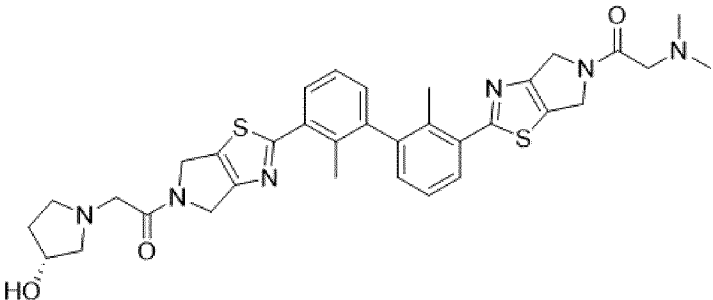
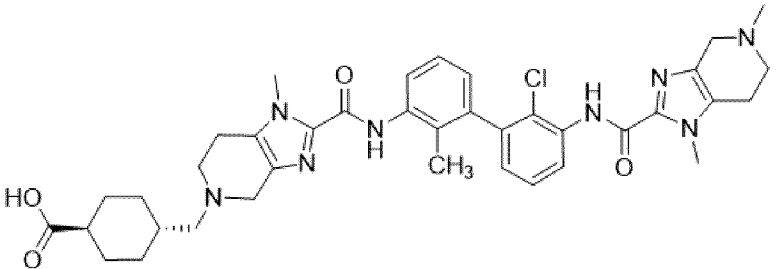
Таблица А

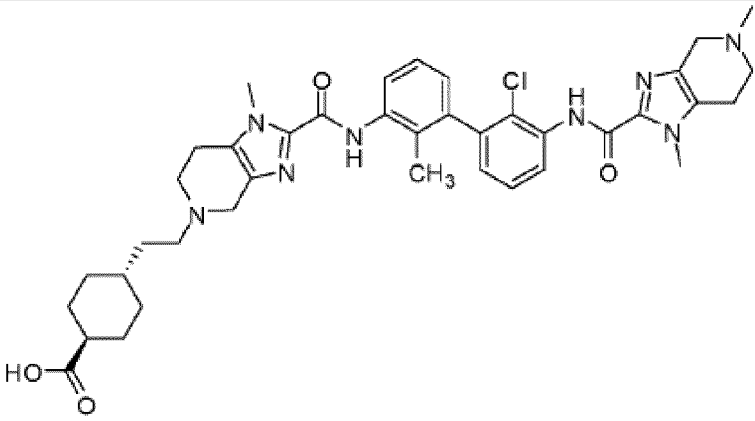
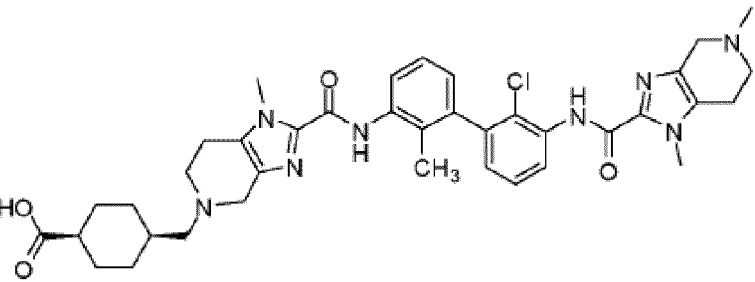
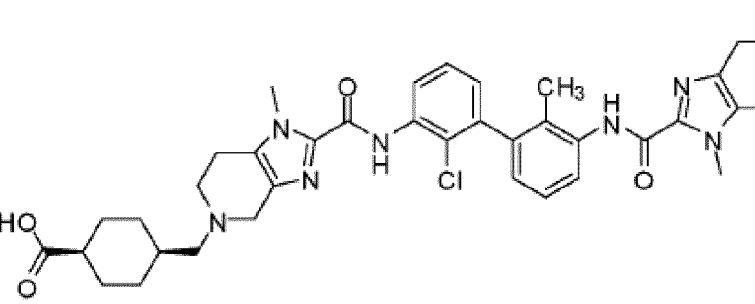
№ Соед.	Публикация заявки США №	Название и структура
1	US 2018-	(R)-1-((7-циано-2-(3 ¹ -(3-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-

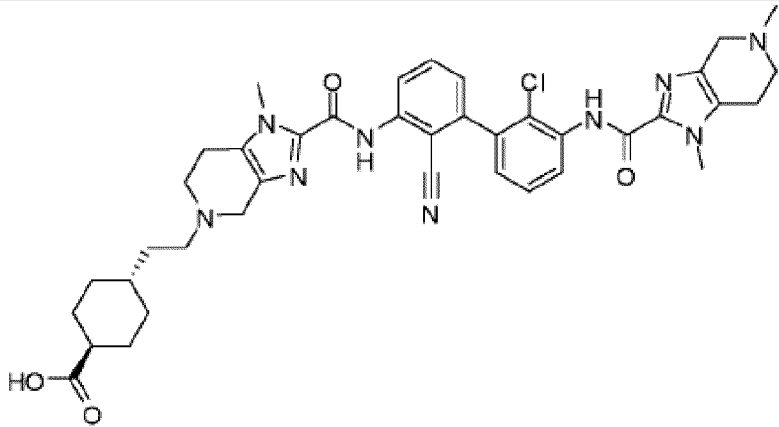
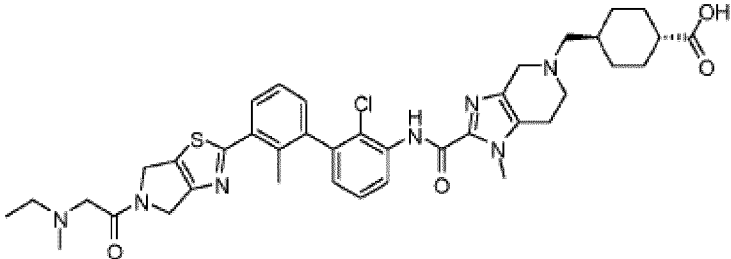
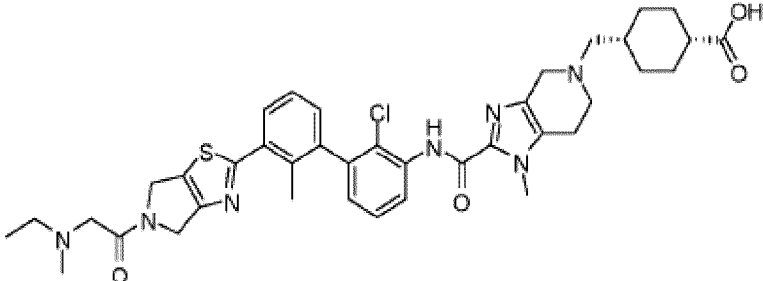
	0179197, Пример №24	<p>ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота</p> 
2	US 2018-0179201, Пример №2	<p>N-(2-хлор-3'-(8-хлор-6-((2-гидроксиэтиламино)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-5-((2-гидроксиэтиламино)метил)пиколинамид</p> 
3	US 2018-0179197, Пример №25	<p>(S)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота</p> 
4	US 2018-0179197, Пример №26	<p>(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота</p>

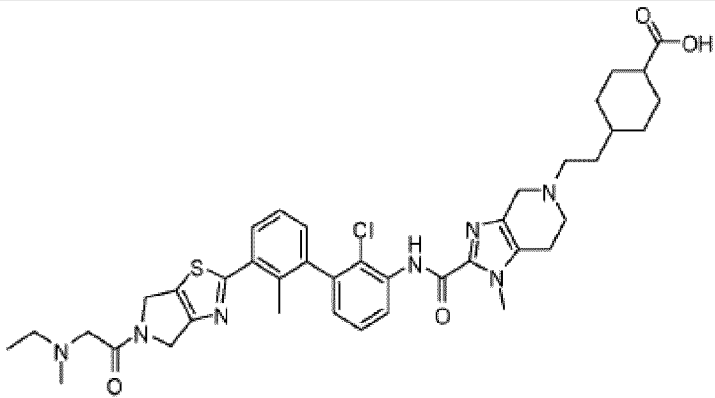
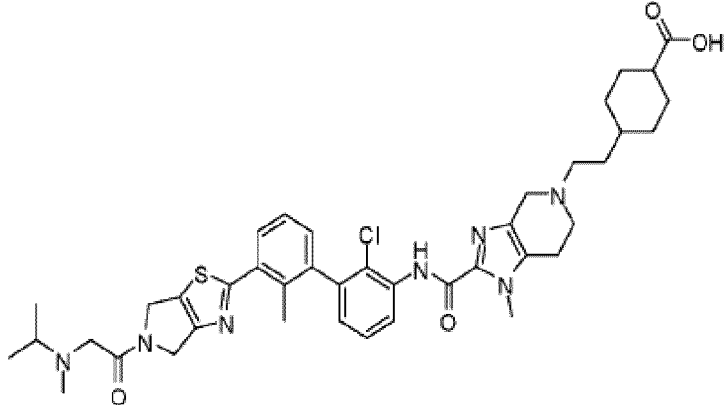
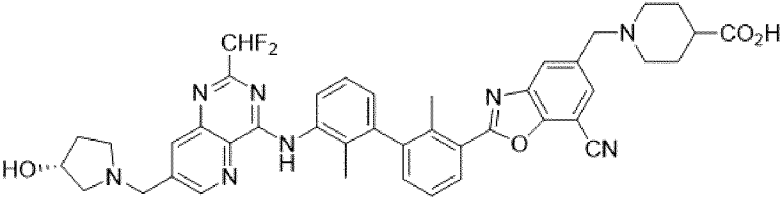
		
5	US 2018-0179197, Пример №28	<p>(S)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота</p> 
6	US 2018-0179197, Пример №236	<p>1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(диметиламино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> 
7	US 2018-0179179, Пример №1	<p>N,N'-(2-хлор-2'-метилбифенил-3,3'-диил)бис(5-((2-гидроксиэтиламино)метил)пиколинамид)</p> 
8	US 2018-0179179, Пример №9	<p>(R)-1-((6-(2'-хлор-3'-(5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиколинамидо)-2-метилбифенил-3-илкарбамоил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p>

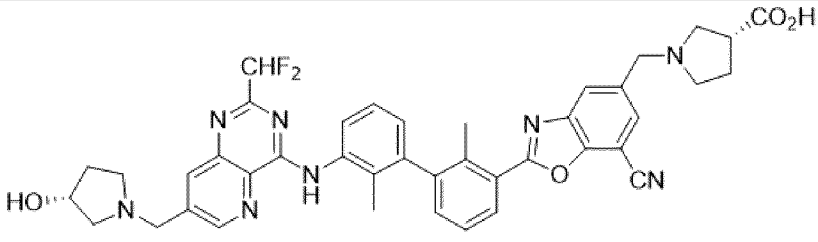
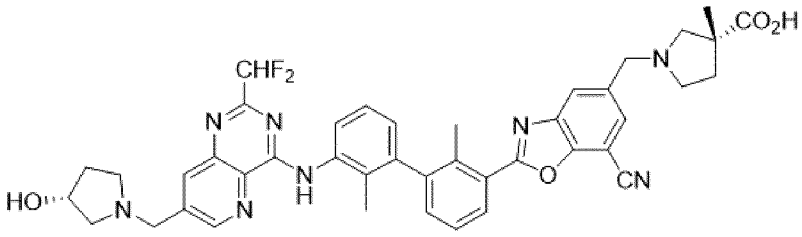
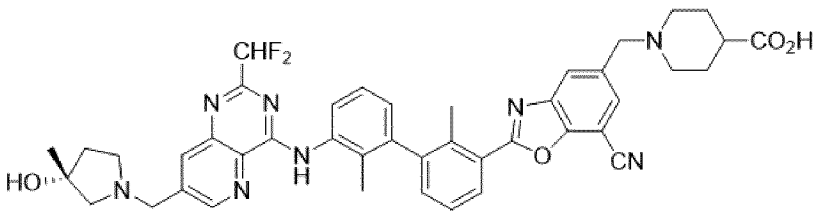
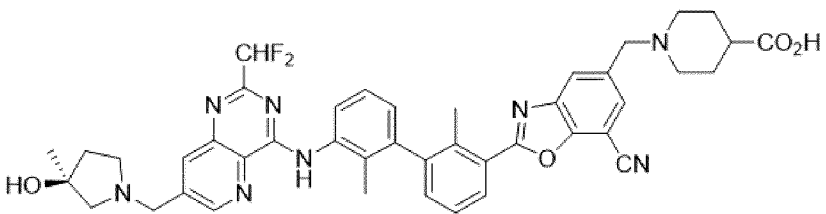
		
9	US 2018-0179179, Пример №12	(S)-1-((6-((2'-хлор-2-метил-3'-(5-(пирролидин-1-илметил)пиколинамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота 
10	US 2018-0179202, Пример №52	<i>транс</i> 4-(2-(2-(2-хлор-3'-(3-(((R)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)этил)циклогексанкарбоновая кислота 
11	US 2018-0179202, Пример №56	<i>цис</i> -4-((2-(2-хлор-3'-(3-(((R)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексанкарбоновая кислота 
12	US 2018-0179202, Пример №68	(R)-4-(2-(2-хлор-3'-(7-((3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)-1-метилциклогексанкарбоновая кислота 

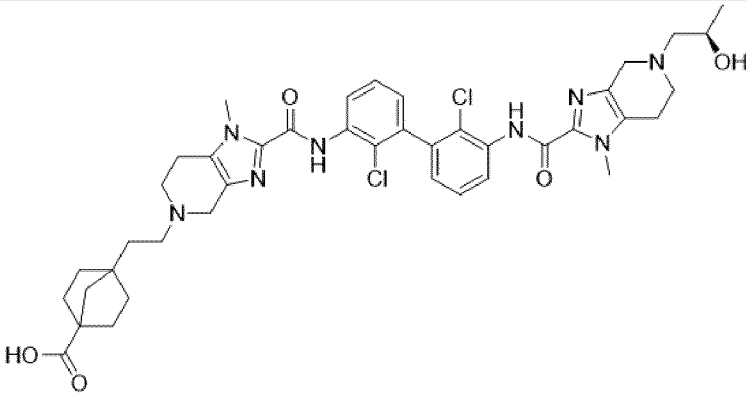
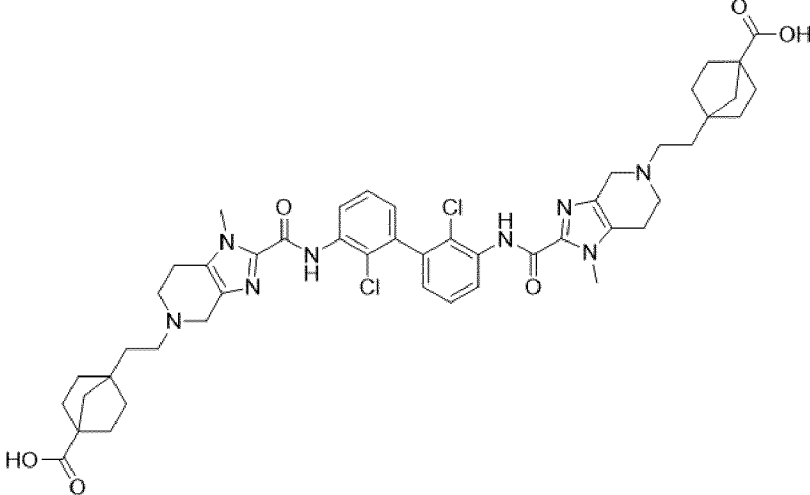
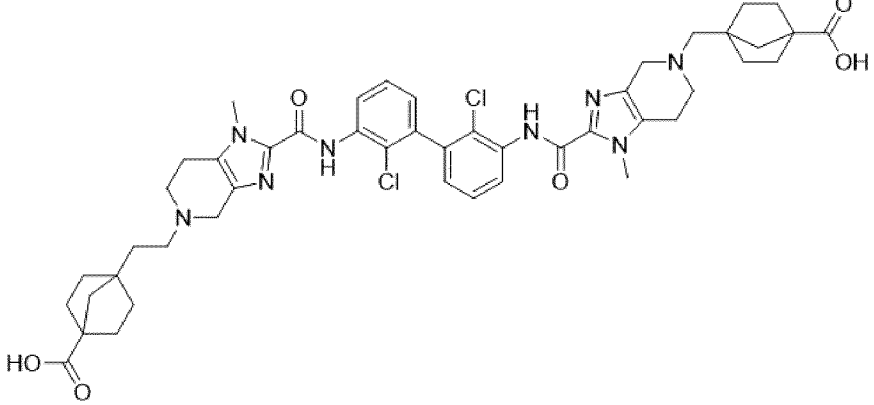
13	US 2018-0179202, Пример №90	<p>(R)-1-((8-((2-хлор-3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота</p> 
14	US 2018-0177784, Пример №35	<p>(R)-2-(диметиламино)-1-(2-(3'-(5-(2-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6Н)-ил)этанон</p> 
15	US 2018-0177870, Пример №37	<p><i>транс</i>-4-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> 
16	US 2018-0177870, Пример №100	<p><i>транс</i>-4-(2-(2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>

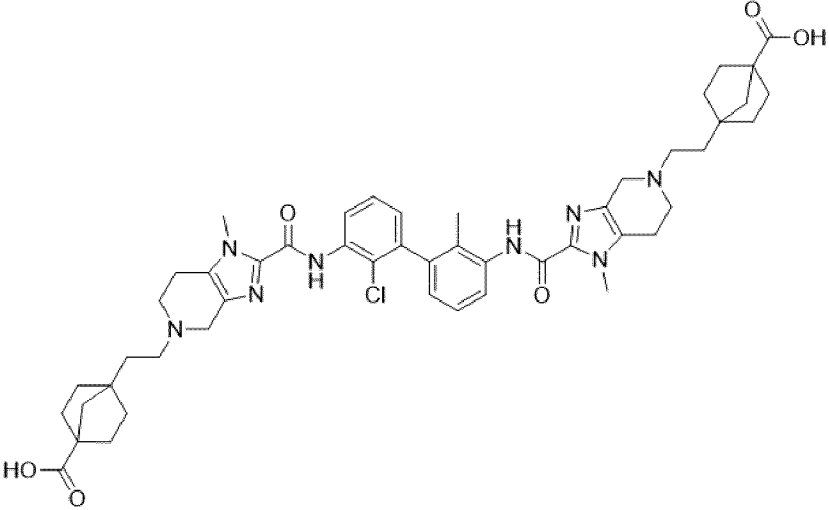
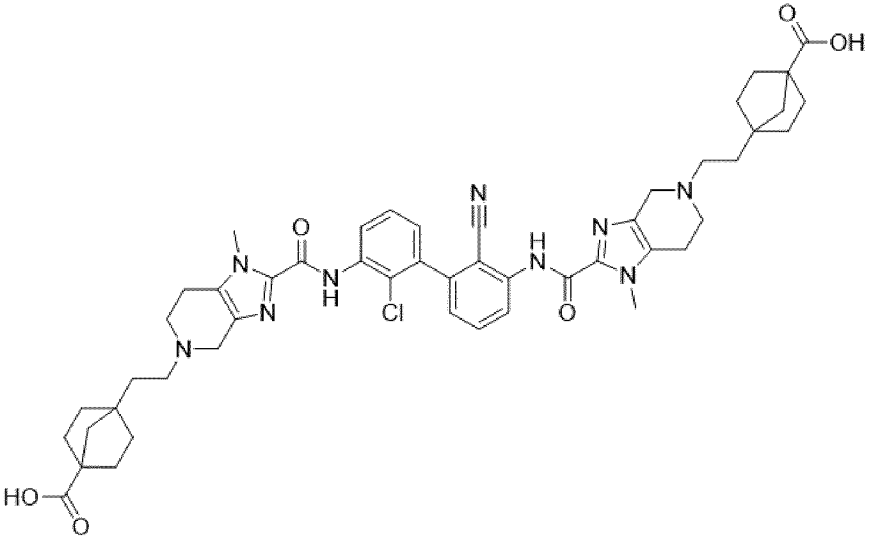
		
17	US 2018-0177870, Пример №114	<p><i>цис</i>-4-((2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> 
18	US 2018-0177870, Пример №135	<p><i>цис</i>-4-((2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> 
19	US 2018-0177870, Пример №148	<p><i>транс</i>-4-(2-(2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>

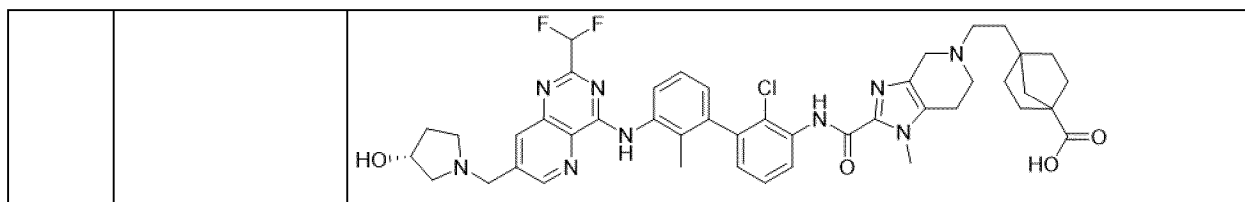
		
20	US 2018-0177870, Пример №159	<p><i>транс</i>-4-((2-(2-хлор-3'-(5-(2-(этил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> 
21	US 2018-0177870, Пример №160	<p><i>цис</i>-4-((2-(2-хлор-3'-(5-(2-(этил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> 
22	US 2018-0177870, Пример №161	<p>4-(2-(2-(2-хлор-3'-(5-(2-(этил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>

		
23	US 2018-0177870, Пример №162	<p>4-(2-(2-(2-хлор-3'-(5-(2-(изопропил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота</p> 
24	US 2019-0300524, Пример №16	<p>(R)-1-((7-циано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> 
25	US 2019-0300524, Пример №17	<p>(R)-1-((7-циано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота</p>

		
26	US 2019-0300524, Пример №18	<p>(R)-1-((7-циано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-(((R)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота</p> 
27	US 2019-0300524, Пример №30	<p>(R)-1-((7-циано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> 
28	US 2019-0300524, Пример № 31	<p>(S)-1-((7-циано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> 
29	US 2019-0345170, Пример №13	<p>(R)-4-(2-(2-((2,2'-Дихлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота</p>

		
30	US 2019-0345170, Пример №17	<p>4,4'-((((2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота)</p> 
31	US 2019-0345170, Пример №18	<p>4-((2-((3'-(5-(2-(4-карбоксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)этил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота</p> 
32	US 2019-	4,4'-((((2-Хлор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3,3'-

	0345170, Пример №34	<p>диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота)</p> 
33	US 2019-0345170, Пример №51	<p>4,4'-((((2-Хлор-2'-циано-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота)</p> 
34	US 2021-0094976, Пример №1	<p>(R)-4-(2-(2-((2-хлор-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота</p>



В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело анти-PD-1, например, моноклональное антитело анти-PD-1. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб, синтилимаб, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10 или TSR-042. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб или синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой цемиплимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой спартализумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой камрелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой цетрелимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой торипалимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD-1 представляет собой AB122. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD-1 представляет собой AMP-224. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD-1 представляет собой JTX-4014. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD-1 представляет собой BGB-108. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD-1 представляет собой BCD-100. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD-1 представляет собой BAT1306. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD-1 представляет собой LZM009. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD-1 представляет собой AK105. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD-1 представляет собой HLX10. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD-1 представляет собой TSR-042. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой MGA012 (INCMGA0012; ретифанлимаб). В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой SHR-1210. Другие противораковые средства включают терапевтические антитела, такие как 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб). В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, тислелизумаб, BMS-935559, MEDI4736, атезолизумаб (MPDL3280A; также известное как RG7446), авелумаб (MSB0010718C),

FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20 или LY3300054. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб или тислелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой авелумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой тислелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой BMS-935559. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MEDI4736. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой FAZ053. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой KN035. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой CS1001. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой SHR-1316. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой CBT-502. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой A167. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой STI-A101. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой CK-301. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой BGB-A333. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MSB-2311. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой HLX20. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой LY3300054.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой малую молекулу, которая связывается с PD-L1, или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой малую молекулу, которая связывается и интернализует PD-L1 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой соединение, выбранное из соединений, указанных в заявках на патент США № US 2018/0179201, US 2018/0179197, US 2018/0179179, US 2018/0179202, US 2018/0177784, US 2018/0177870, US сер № 16/369,654 (подана 29 марта 2019 г.) и US сер. № 62/688,164, или его фармацевтически приемлемую соль, каждая из которых включена в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой MCLA-145.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело анти-CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелимумаб, AGEN1884 или CP-675,206.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной

точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело к LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525, INCAGN2385 или эфтилагимод альфа (IMP321).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой олеклумаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIGIT. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой OMP-31M32.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор VISTA. В некоторых вариантах осуществления ингибитор VISTA представляет собой JNJ-61610588 или CA-170.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор B7-H3 представляет собой эноблитузумаб, MGD009 или 8H9.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KIR представляет собой лирилумаб или IPH4102.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор A2aR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор A2aR представляет собой CPI-444.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TGF-бета. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF-бета представляет собой трабедерсен, галузертиниб или M7824.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PI3K-гамма. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K-гамма представляет собой IPI-549.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD47. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD47 представляет собой Hu5F9-G4 или TTI-621.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой MEDI9447.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD70. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD70 представляет собой кусатузумаб или BMS-936561.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки является ингибитором TIM3, например, антитело к TIM3. В некоторых вариантах осуществления антитело к TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной

точки является ингибитором CD20, например, антитело к CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, CD27, CD28, GITR, ICOS, CD40, TLR7/8 и CD137 (также известный как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 представляет собой урелумаб. В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 представляет собой утомилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки является ингибитором GITR. В некоторых вариантах осуществления агонист GITR представляет собой TRX518, МК-4166, INCAGN1876, МК-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873 или MEDI6469. В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, например, антитело-агонист OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах осуществления антитело к OX40 представляет собой INCAGN01949, MEDI0562 (таволимаб), MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 или 9B12. В некоторых вариантах осуществления слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки является агонистом CD40. В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой CP-870893, ADC-1013, CDX-1140, SEA-CD40, RO7009789, JNJ-64457107, APX-005M или Chi Lob 7/4.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки является агонистом ICOS. В некоторых вариантах осуществления агонист ICOS представляет собой GSK-3359609, JTX-2011 или MEDI-570.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD28. В некоторых вариантах осуществления агонист CD28 представляет собой терализумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки является агонистом CD27. В некоторых вариантах осуществления агонист CD27 представляет собой варлилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки является агонистом TLR7/8. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7/8 представляет собой MEDI9197.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления один из доменов биспецифического антитела нацелен на рецептор PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGF β . В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-1 и PD-L1. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-1 и PD-L1, представляет собой MCLA-136. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое

антитело связывается с PD-L1 и CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-L1 и CTLA-4, представляет собой АК104.

В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему описанию можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпикадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196. Ингибиторы ингибиторов аргиназы включают INCB1158.

Как описано в данном документе, дополнительные соединения, ингибиторы, агенты и т. п. могут быть объединены с настоящим соединением в лекарственной форме для разового или непрерывного приема, или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Состав, лекарственные формы и введение

При использовании в качестве фармацевтических препаратов соединения по настоящему изобретению можно вводить в форме фармацевтических композиций. Таким образом, настоящее изобретение предусматривает композицию, содержащую соединение формулы I, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или любой из его вариантов осуществления и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. Эти композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и могут вводиться различными путями, в зависимости от того, показано ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмологическое и через слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), легочным (*например*, путем ингаляции или вдувания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеально или интраназально), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутрочерепное, *например*, внутриоболочечное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в форме однократной болюсной дозы или может осуществляться, *например*, с помощью перфузионного насоса непрерывного действия. Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т. п.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или несколькими

фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями. В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для местного применения. При приготовлении композиций по настоящему изобретению активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в такой носитель в форме, *например*, капсулы, саше, бумаги или другой контейнер. Если вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит средой-носителем, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок для рассасывания, саше, капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или жидкой среде), мазей, содержащих, *например*, до 10% по весу активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиторияев, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

Для получения состава активное соединение можно размалывать, чтобы обеспечить подходящий размер частиц, до объединения с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размалывать до получения частиц размером менее 200 меш. Если активное соединение по сути растворимо в воде, размер частиц можно регулировать измельчением для обеспечения по сути равномерного распределения в составе, *например*, приблизительно 40 меш.

Соединения по настоящему изобретению могут быть измельчены с использованием известных процедур измельчения, таких как мокрый помол, с получением размера частиц, подходящего для таблетирования и для других типов составов. Тонкоизмельченные (наночастицы) препараты соединений по настоящему изобретению могут быть получены способами, известными в данном уровне техники, см., *например*, WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих наполнителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать: смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие вещества; эмульгирующие и суспендирующие вещества; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и ароматизаторы. Композиции согласно данному изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC) и по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза содержит приблизительно 98% микрокристаллической целлюлозы и приблизительно 2% диоксида кремния по весу.

В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой композицию

с медленным высвобождением, содержащую по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один компонент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленоксида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, а также микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, а также микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и полиэтиленоксид. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит стеарат магния или диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления микрокристаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PH102™. В некоторых вариантах осуществления моногидрат лактозы представляет собой Fast-flo 316™. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K4M (*например*, Methocel K4 M Premier™) и/или гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K100LV (*например*, Methocel K00LV™). В некоторых вариантах осуществления полиэтиленоксид представляет собой полиэтиленоксид WSR 1105 (*например*, Polyox WSR 1105™).

В некоторых вариантах осуществления для получения композиции используется процесс влажной грануляции. В некоторых вариантах осуществления для получения композиции используется процесс сухой грануляции.

Композиции могут быть составлены в виде стандартной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от приблизительно 5 до приблизительно 1000 мг (1 г), чаще от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит приблизительно 10 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит приблизительно 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит приблизительно 25 мг активного ингредиента. Термин «стандартные лекарственные формы» относится к физически дискретным единичным объектам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Компоненты, используемые для составления фармацевтических композиций, характеризуются высокой чистотой и по сути не содержат потенциально вредных примесей (*например*, по меньшей мере национальную пищевую степень чистоты, как правило, по

меньшей мере аналитическую степень чистоты и более конкретно по меньшей мере фармацевтическую степень чистоты). В частности, для потребления человеком композиция предпочтительно производится или составляется в соответствии со стандартами Надлежащей производственной практики, как определено в применимых правилах Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. Например, подходящие составы могут быть стерильными и/или по сути изотоническими и/или полностью соответствовать всем правилам надлежащей производственной практики Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в терапевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что фактически вводимое количество соединения обычно определяется врачом в зависимости от соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактически вводимое соединение, возраст, вес и реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и тому подобное.

Терапевтическая дозировка соединения по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости, *например*, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и заключения лечащего врача. Доля или концентрация соединения по изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (*например*, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по изобретению могут быть предоставлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 вес%./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг веса тела в день. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или на моделях животных.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению. Если указано, что эти предварительные композиции гомогенные, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем подразделяют на стандартные лекарственные

формы описанного выше типа, содержащие от, *например*, приблизительно 0,1 до приблизительно 1000 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли по настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом с получением лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний находится в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные вещества, такие вещества включают ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции по настоящему изобретению для перорального или инъекционного введения, включают водные растворы, сиропы с подходящим вкусом, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии пищевых масел, таких как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настойки и аналогичные фармацевтические несущие среды.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные *выше*. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять, используя инертные газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или через нос с использованием устройств, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Составы для местного применения могут содержать один или большее количество традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления мази могут содержать воду и один или несколько гидрофобных носителей, выбранных из, *например*, жидкого парафина, полиоксиэтиленалкилового эфира, пропиленгликоля, белого вазелина и т. п. Композиции-носители кремов могут быть на основе воды в комбинации с глицерином и одним или несколькими другими компонентами, *например*, глицеринмоностеаратом, PEG-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с использованием изопропилового спирта и воды, подходящим образом в комбинации с другими компонентами, такими как, *например*, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и т. п. В

некоторых вариантах осуществления составы для местного применения содержат по меньшей мере приблизительно 0,1, по меньшей мере приблизительно 0,25, по меньшей мере приблизительно 0,5, по меньшей мере приблизительно 1, по меньшей мере приблизительно 2 или по меньшей мере приблизительно 5 масс.% соединения по настоящему изобретению. Составы для местного применения могут быть подходящим образом упакованы в пробирки, *например*, 100 г, которые необязательно связаны с инструкциями по лечению выбранного показания, *например*, псориаза или другого кожного заболевания.

Количество соединения или композиции, вводимых пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т. п. Для терапевтических применений композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния заболевания, подлежащего лечению, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и т. п.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный состав объединяют со стерильным водным носителем перед введением. рН составов соединения обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что использование некоторых из вышеупомянутых вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединения по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости, *например*, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и заключения лечащего врача. Доля или концентрация соединения по изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (*например*, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по изобретению могут быть предоставлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 вес%./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в интервалах от приблизительно 1 мкг/кг до приблизительно 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ,

полученных из *in vitro* тест-систем или на моделях животных.

Меченые соединения и способы анализа

Другой аспект настоящего изобретения относится к меченым соединениям по данному изобретению (радиоактивно меченым, флуоресцентно меченым и т. п.), которые были бы полезны не только в методах визуализации, но также в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного определения белка KRAS в образцах тканей, включая человеческие, и для идентификации лигандов KRAS путем ингибирования связывания меченого соединения. Замещение одного или более атомов соединений по настоящему изобретению также может быть полезно при создании дифференцированного АРМЭ (адсорбция, распределение, метаболизм и экскреция). Соответственно, настоящее изобретение включает анализы связывания KRAS, которые содержат такие меченые или замещенные соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению. «Изотопно-» или «радио-меченое» соединение представляет собой соединение по данному изобретению, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе (т. е., встречающихся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению, включают без ограничения ^2H (также обозначенный как D для дейтерия), ^3H (также обозначенный как T для трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Например, один или более атомов водорода в соединении по данному изобретению могут быть заменены атомами дейтерия (например, один или более атомов водорода в C_{1-6} алкильной группе формулы I, могут быть необязательно замещены атомами дейтерия, например, $-\text{CD}_3$ заменен $-\text{CH}_3$). В некоторых вариантах осуществления алкильные группы в формуле I могут быть perdeuterированы.

Один или более составляющих атомов представленных в данном документе соединений могут быть заменены или замещены изотопами атомов в природном или неприродном количестве. В некоторых вариантах осуществления соединения включает по меньшей мере один атом дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединения включает два или более атома дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединения включает 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления все атомы водорода в соединении могут быть заменены или замещены атомами дейтерия.

Способы синтеза для включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Меченые изотопами соединения могут быть использованы в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным *in vivo* периодом полураспада или уменьшенными требованиями к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых условиях (см., например, A. Kerekes et. al. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. *J. Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312). В частности, замещение в одном или большем количестве участках метаболизма может обеспечить одно или большее количество терапевтических преимуществ.

Радионуклид, который включен в настоящие радиоактивно меченые соединения, будет зависеть от конкретного применения этого радиоактивно меченого соединения. Например, для *in vitro* маркировки аденозинового рецептора и конкурентного анализа подходящими могут быть соединения, содержащие ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I или ^{35}S . Для целей радиовизуализации подходящими могут быть ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

Понятно, что «радиоизотопно-меченое» или «меченое» соединение представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления изобретения радионуклид выбран из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

Настоящее изобретение может дополнительно включать способы синтеза введения радиоизотопов в соединения по настоящему изобретению. Способы синтеза для включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и обычный специалист в данной области техники легко поймет способы, применимые для соединений по настоящему изобретению.

Меченое соединение по настоящему изобретению можно использовать в скрининговом исследовании для идентификации и/или оценки соединений. Например, недавно синтезированное или идентифицированное соединение (т. е., тестируемое соединение), которое является меченым, можно оценить на предмет его способности связывать KRAS, отслеживая изменение его концентрации при контакте с KRAS путем отслеживания мечения. Например, тестируемое соединение (меченое) может быть оценено на предмет его способности снижать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с белком KRAS (*m. e.*, стандартного соединения). Соответственно, способность тестируемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с белком KRAS напрямую коррелирует с его аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых исследованиях меченым является стандартное соединение, а исследуемое соединение не мечено. Соответственно, за концентрацией меченого стандартного соединения наблюдают для того, чтобы оценить конкурентное связывание между стандартным соединением и исследуемым соединением и таким образом определить относительную связывающую способность исследуемого соединения.

Наборы

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, пригодные, например, при лечении или предотвращении заболеваний или расстройств, связанных с активностью KRAS, таких как рак или инфекции, которые включают один или несколько

контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или любой из его вариантов осуществления. Такие наборы могут дополнительно включать один или несколько различных традиционных фармацевтических компонентов набора, таких как, *например*, контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и *т. п.*, как будет очевидно специалистам в данной области техники. В набор также могут быть включены инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, руководства по введению и/или руководства по смешиванию компонентов.

Данное изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие ниже примеры предлагаются в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически тех же результатов. Было обнаружено, что соединения примеров ингибируют активность KRAS согласно по меньшей мере одному анализу, описанному в данном документе.

ПРИМЕРЫ

Ниже представлены экспериментальные процедуры для соединений по настоящему изобретению. Подготовительные ЖХМС очистки некоторых из полученных соединений проводили в системах масс-направленного фракционирования Waters. Базовая настройка оборудования, протоколы и управляющее программное обеспечение для работы этих систем подробно описаны в литературе. См., например, «Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS», K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); «Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification», K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); и «Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004). Разделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХМС) для проверки чистоты:

Разделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХМС) для проверки чистоты в следующих условиях: прибор; Agilent 1100 серии ЖХ/МСД, Колонка: Waters Sunfire™ C₁₈, размер частиц 5 мкм, 2,1×5,0 мм, Буферы: подвижная фаза А: 0,025% ТФУ в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент от 2% до 80% В за 3 минуты со скоростью 2,0 мл/мин.

Некоторые из полученных соединений также разделяли в препаративной колонке с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с детектором МС или флэш-хроматографии (силикагель), как указано в примерах. Типичные условия колонки для препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) следующие:

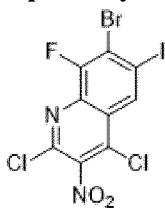
pH=2 очистки: Waters Sunfire™ C₁₈ с размером частиц 5 мкм, колонка 19×100 мм,

элюирование подвижной фазой А: 0,1% ТФУ (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода, специфичного для соединения, как описано в литературе [см. «Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Обычно скорость потока, используемая с колонкой 30×100 мм, составляет 60 мл/мин.

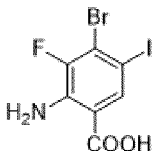
pH=10 очистки: Waters XBridge C₁₈ 5 мкм размер частиц, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,15% NH₄OH в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляет 30 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода, специфичного для соединения, как описано в литературе [см., «Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Обычно скорость потока, используемая с колонкой 30×100 мм, составляет 60 мл/мин.

В данном документе могут использоваться следующие сокращения: AcOH (уксусная кислота); Ac₂O (уксусный ангидрид); водн. (водный); атм. (атмосфера(ы)); Boc (трет-бутоксикарбонил); BOP ((бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат), шир. (широкий); Cbz (карбоксібензил); рассчит. (рассчитано); д (дублет); дд (дублет дублетов); DBU (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен); ДХМ (дихлорметан); DIAD (*N*, *N'*-диизопропилазидодикарбоксилат); DIEA (*N,N*-диизопропилэтиламин); DIPEA (*N*, *N*-диизопропилэтиламин); DIBAL (диизобутилалюминийгидрид); DMF (*N*, *N*-диметилформамид); Et (этанол); EtOAc (этилацетат); КФХ (колоночная флэш-хроматография); г (грамм(ы)); ч (час(ы)); HATU (*N*, *N*, *N'*, *N'*-тетраметил-*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)уруния гексафторфосфат); HCl (хлористоводородная кислота); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкофазная хроматография); Гц (герц); J (константа взаимодействия); ЖХМС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия); ЛДА (лития диизопропиламид); м (мультиплет); М (молярный); мХПБК (3-хлорпероксибензойная кислота); МС (масс-спектрометрия); Me (метил); MeCN (ацетонитрил); MeOH (метанол); мг (миллиграмм(ы)); мин (минута(ы)); мл (миллилитр(ы)); ммоль (миллимоль(и)); н (нормальность); NCS (N-хлорсукцинимид); NEt₃ (триэтиламин); нМ (наномолярный); NMP (N-метилпирролидинон); ЯМР (спектроскопия ядерного магнитного резонанса); OTf (трифторметансульфонат); Ph (фенил); пМ (пикомолярный); РРТ (осадок); ОФ-ВЭЖХ (обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография); КТ (комнатная температура), с (синглет); и (триплет или третичный); TBS (трет-бутилдиметилсилил); трет (третичный); тт (триплет триплетов); ТФК (трифторуксусная кислота); ТГФ (тетрагидрофуран); мкг (микрограмм(ы)); мкл (микролитр(ы)); мкМ (микромольный); % масс. (массовая доля). Солевой раствор представляет собой насыщенный водный хлорид натрия. В вакууме представляет собой под вакуумом.

Промежуточное соединение 1. 7-Бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йод-3-нитрохинолин

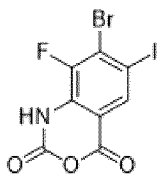


Стадия 1. 2-амино-4-бром-3-фтор-5-йодбензойная кислота



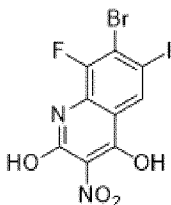
1-Йодпирролидин-2,5-дион (21,15 г, 94 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-4-бром-3-фторбензойной кислоты (20 г, 85 ммоль) в DMF (200 мл), а затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали ледяной водой, а затем добавляли воду (500 мл), осадок фильтровали и промывали водой, сушили с получением требуемого продукта в виде твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_7H_5BrFINO_2^+$ (M+H)⁺: m/z=359,9, 361,9; найдено 359,9, 361,9.

Стадия 2. 7-бром-8-фтор-6-йод-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1H)-дион



Трифосген (9,07 г, 30,6 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-4-бром-3-фтор-5-йодбензойной кислоты (22 г, 61,1 ммоль) в диоксане (200 мл), а затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали ледяной водой, а затем фильтровали. Твердое вещество промывали этилацетатом с получением желаемого продукта в виде твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_8H_5BrFINO_3^+$ (M+H)⁺: m/z=385,8, 387,8; найдено 385,8, 387,8.

Стадия 3. 7-бром-8-фтор-6-йод-3-нитрохинолин-2,4-диол

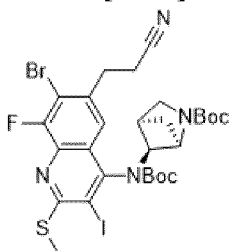


DIPEA (25,5 мл, 146 ммоль) добавляли к раствору этил-2-нитроацетата (16,33 мл, 146 ммоль) и 7-бром-8-фтор-6-йод-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1H)-диона (20 г, 73,0 ммоль) в толуоле (200 мл) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, а затем фильтровали, затем промывали небольшим количеством гексанов с получением требуемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_9H_4BrFIN_2O_4^+$ (M+H)⁺: m/z=428,8, 430,8; получено 428,8, 430,8.

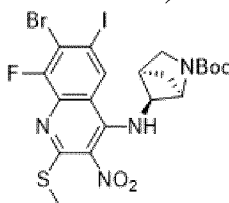
Стадия 4. 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йод-3-нитрохинолин

DIPEA (8,14 мл, 46,6 ммоль) добавляли к смеси 7-бром-8-фтор-6-йод-3-нитрохинолин-2,4-диола (10 г, 23,31 ммоль) в POCl₃ (10,86 мл, 117 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а затем азеотропировали толуолом 3 раза с получением неочищенного материала, который очищали на испарительной колонке. ЖХМС рассчитано для C₉H₂BrCl₂FIN₂O₂⁺ (M+H)⁺: m/z=464,8, 466,8; получено 464,8, 466,8.

Промежуточное соединение 2. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-йод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



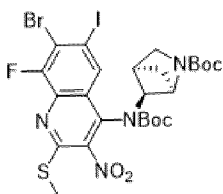
Стадия 1. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-Бром-8-фтор-6-йод-2-(метилтио)-3-нитрохинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йод-3-нитрохинолина (25 г, 53,7 ммоль, **Промежуточное соединение 1**) и *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-амино-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (10,6 г, 53,7 ммоль) в NMP (200 мл) добавляли основание Хунига (14,0 мл, 81 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. Добавляли ледяную крошку и воду (100 мл), а суспензию перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе в вакууме в течение ночи с получением желаемого продукта.

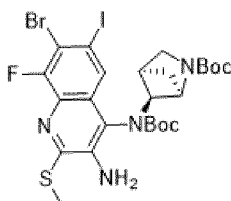
Полученное выше твердое вещество суспендировали в MeCN (200 мл) и охлаждали до 0 °C. Раствор тиометоксида натрия (11,3 г, 161 ммоль) в MeOH (30 мл) медленно добавляли, а реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. Добавляли лед и воду, твердое вещество фильтровали и сушили на воздухе. Фильтрат экстрагировали EtOAc и объединяли с твердым веществом. Объединенный продукт использовали без очистки. ЖХМС рассчитано для C₂₀H₂₂BrFIN₄O₄S⁺ (M+H)⁺: m/z=639,0; получено 639,1.

Стадия 2. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-Бром-8-фтор-6-йод-2-(метилтио)-3-нитрохинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



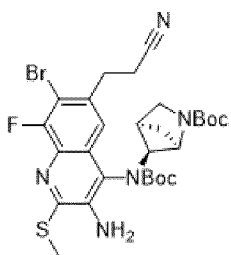
К раствору *tert*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-8-фтор-6-иод-2-(метилтио)-3-нитрохинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (34,3 г, 53,7 ммоль) в ТГФ (200 мл) последовательно добавляли триэтиламин (18,7 мл, 134 ммоль), DMAP (0,66 г, 5,37 ммоль) и ди-*tert*-бутилдикарбонат (23,4 г, 107 ммоль) при комнатной температуре, а реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без очистки. ЖХМС рассчитано для C₂₁H₂₂BrFIN₄O₆S⁺ (M+H-C₄H₈)⁺: m/z=683,0; получено 683,1.

Стадия 3. tert-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((3-Амино-7-бром-8-фтор-6-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(*tert*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



В колбу объемом 1- л, снабженную механической мешалкой, загружали *tert*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-8-фтор-6-иод-2-(метилтио)-3-нитрохинолин-4-ил)(*tert*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (39,7 г, 53,7 ммоль), MeOH (75 мл), воду (75 мл) и ТГФ (75 мл). Добавляли железо (15,0 г, 268 ммоль) и хлорид аммония (14,4 г, 268 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита. Слои разделяли и органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без очистки. ЖХМС рассчитано для C₂₅H₃₂BrFIN₄O₄S⁺ (M+H)⁺: m/z=709,0; получено 709,1.

Стадия 4. tert-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((3-амино-7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(*tert*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



tert-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((3-амино-7-бром-8-фтор-6-иод-2-(метилтио)хинолин-4-

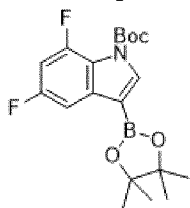
ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (36,7 г, 51,7 ммоль), PdOAc₂ (1,16 г, 5,17 ммоль) и три-*o*-толилфосфин (3,15 г, 10,4 ммоль) растворяли в ДМФА (200 мл). Одной порцией к реакционной смеси добавляли акрилонитрил (6,78 мл, 103 ммоль) и триэтиламин (14,3 мл, 103 ммоль). Свободное пространство продували азотом и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение двух часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе.

Полученное твердое вещество суспендировали в ТГФ (200 мл) и охлаждали до 0 °С. Супергидрид (55,8 мл, 55,8 ммоль) добавляли по каплям при контроле за ходом реакции с помощью ЖХМС. После завершения реакции MeOH и воду добавляли по каплям при 0 °С, затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc, а слои отделяли. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без очистки. ЖХМС рассчитано для C₂₈H₃₆BrFN₅O₄S⁺ (M+H)⁺: m/z=636,2; получено 636,3.

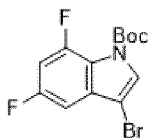
Стадия 5. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-((7-Бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

К смеси трет-бутил(1R,4R,5S)-5-((3-амино-7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (32 г, 50,3 ммоль), иодида калия (41,7 г, 251 ммоль) и иодида меди(I) (12,45 г, 65,3 ммоль) добавляли пропионовую кислоту (200 мл) и воду (50 мл), а смесь охлаждали до -10 °С. *t*-BuONO (50 мл, 377 ммоль) медленно добавляли в течение 15 минут, чтобы контролировать выделение пузырьков газа. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь выливали в холодный раствор тиосульфата натрия, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали NH₄OH и насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Продукт очищали FCC (0-50% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (20 г, 53% за 5 стадий). ЖХМС рассчитано для C₂₄H₂₆BrFIN₄O₄S⁺ (M+H-C₄H₈)⁺: m/z=691,0; получено 691,1.

Промежуточное соединение 3. трет-Бутил-5,7-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат



Стадия 1. трет-Бутил-3-бром-5,7-дифтор-1H-индол-1-карбоксилат

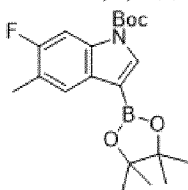


К раствору 5,7-дифтор-1*H*-индола (300 мг, 1,96 ммоль) в ДМФА (8 мл) при 0°C добавляли NBS (384 мг, 2,16 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин. После завершения бромирования последовательно добавляли триэтиламин (410 мкл, 2,94 ммоль), Вос-ангидрид (641 мг, 2,94 ммоль) и DMAP (24 мг, 0,2 ммоль), а реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 30 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили насыщенным раствором NaHCO₃. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc, а слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-10% гексаны/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (531 мг, 82%). ЖХМС рассчитано для C₉H₅BrF₂NO₂⁺ (M+H-C₄H₈)⁺: m/z=276,0; получено 276,0.

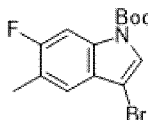
Стадия 2. трет-Бутил-5,7-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат

Смесь *трет*-бутил-3-бром-5,7-дифтор-1*H*-индол-1-карбоксилата (531 мг, 1,60 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,21 г, 4,80 ммоль), ацетата калия (471 мг, 4,80 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (131 мг, 0,16 ммоль) в диоксане (10 мл) продували N₂ и нагревали до 95°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-10% EtOAc/гексаны). ЖХМС рассчитано для C₁₅H₁₇BF₂NO₄⁺ (M+H-C₄H₈)⁺: m/z=324,1; получено 324,2.

Промежуточное соединение 4. *трет*-Бутил-6-фтор-5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат



Стадия 1. трет-Бутил-3-бром-6-фтор-5-метил-1H-индол-1-карбоксилат



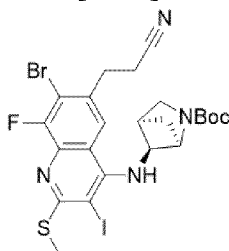
Данное соединение получали по методике, идентичной описанной для *трет*-бутил-3-бром-5,7-дифтор-1*H*-индол-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение 3, Стадия 1**), используя 6-фтор-5-метил-1*H*-индол вместо 5,7-дифтор-1*H*-индола. ЖХМС рассчитано для C₁₄H₁₅BrFNO₂Na⁺ (M+Na)⁺: m/z=350,0; получено 350,0.

Стадия 2. трет-Бутил-6-фтор-5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил-3-бром-6-фтор-5-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (187 мг,

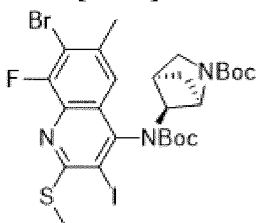
0,57 ммоль) в ТГФ (4 мл) при -78°C добавляли *втор*-бутиллитий (1,4М/гексаны, 0,61 мл, 0,86 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Затем добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,29 мл, 1,43 ммоль), а реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь погасили насыщенным NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Слои отделяли, а органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без очистки. ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{BFNO}_4^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=376,2$; получено 376,3.

Промежуточное соединение 5. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

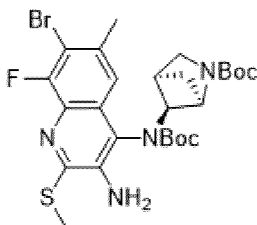


К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (10,0 г, 13,4 ммоль, **Промежуточное соединение 2**) в ДХМ (134 мл) при комнатной температуре добавляли ТФК (134 мл), а реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и растворяли ТГФ (134 мл). После этого добавляли Boc_2O (9,32 мл, 40,1 ммоль) и ТЕА (5,59 мл, 40,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и очищали флэш-хроматографией (0-60% EtOAc /гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (6,5 г, 75%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{BrFIN}_4\text{O}_2\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=647,0$; получено 647,0.

Промежуточное соединение 6: *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-8-фтор-3-иод-6-метил-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Стадия 1: *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((3-амино-7-бром-8-фтор-6-метил-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

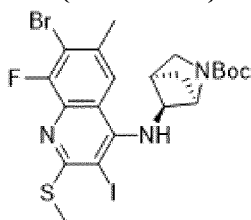


К смеси *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((3-амино-7-бром-8-фтор-6-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (10,0 г, 14,1 ммоль) (**Промежуточное соединение 2, Стадия 3**), метилбороновой кислоты (4,22 г, 70,5 ммоль), хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (1,484 г, 2,114 ммоль) и фосфата калия (8,98 г, 42,3 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (100 мл)/воду (10 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 80 градусах 24 часов. Смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью Biotage (0-50% этилацетата в гексанах) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{26}H_{35}BrFN_4O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=597,2$; найдено 597,1.

Стадия 2: *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-8-фтор-3-иод-6-метил-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

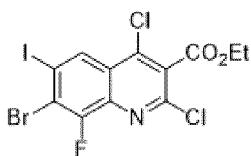
Данное соединение получали согласно методикам, описанным в синтезе *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (**Промежуточное соединение 2, Стадия 5**). ЖХМС рассчитано для $C_{26}H_{33}BrFIN_3O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=708,0$; получено 708,2.

Промежуточное соединение 7. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-8-фтор-3-иод-6-метил-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

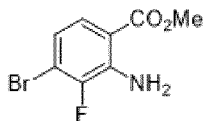


Данное соединение получали согласно методикам, описанными в синтезе **промежуточного соединения 5**, используя *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-8-фтор-3-иод-6-метил-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (**Промежуточное соединение 6**). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{25}BrFIN_3O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=608,0$; получено 608,2.

Промежуточное соединение 8. Этил-7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-иодхинолин-3-карбоксилат

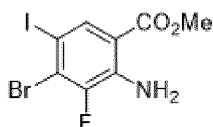


Стадия 1: Метил-2-амино-4-бром-3-фторбензоат



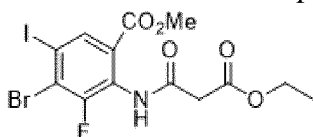
Серную кислоту (16,7 мл, 313 ммоль) медленно добавляли к раствору 2-амино-4-бром-3-фторбензойной кислоты (36,6 г, 156 ммоль) в MeOH (300 мл) при КТ. Полученную смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Смесь затем охлаждали до КТ и медленно гасили 1М водным раствором NaOH (150 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем фильтровали и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для C₈H₈BrFNO₂ (M+H)⁺: m/z=247,9, 249,9; получено 247,9, 249,9.

Стадия 2: Метил-2-амино-4-бром-3-фтор-5-иодбензоат



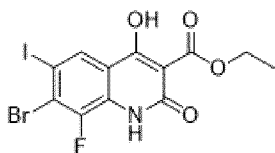
К раствору метил-2-амино-4-бром-3-фторбензоата (18,0 г, 72,6 ммоль) в ДМФА (363 мл) добавляли NIS (29,4 г, 131 ммоль). Полученную смесь перемешивали 80°C в течение ночи. После охлаждения до КТ добавляли лед, а смесь перемешивали пока весь лед не растворился, фильтровали, промывали гексанами и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для C₈H₇BrFINO₂ (M+H)⁺: m/z=373,9, 375,9; получено 373,9, 375,9.

Стадия 3: Метил-4-бром-2-(3-этокси-3-оксопропанамидо)-3-фтор-5-иодбензоат



К раствору метил-2-амино-4-бром-3-фтор-5-иодбензоата (10,6 г, 28,3 ммоль) и ТЕА (8,69 мл, 62,4 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли по каплям этил-3-хлор-3-оксопропаноата (7,26 мл, 56,7 ммоль) в воздушной атмосфере при КТ. Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и гасили водой. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (x2). Органические экстракты объединяли, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Колоночная флэш-хроматография (0-100% EtOAc:ДХМ) дает указанное в заголовке соединение. ЖХМС рассчитано для C₁₃H₁₃BrFINO₅ (M+H)⁺: m/z=487,9, 489,9; получено 487,9, 489,9.

Стадия 4: Этил-7-бром-8-фтор-4-гидрокси-6-иод-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоксилат

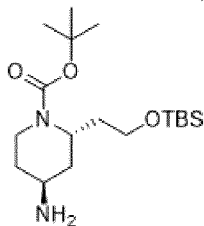


К раствору метил-4-бром-2-(3-этоксипропанамидо)-3-фтор-5-йодбензоата (12,3 г, 25,2 ммоль) в MeOH (125 мл) добавляли метоксид натрия в MeOH (25%, 16,6 мл, 52,9 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 1 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, а неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_9BrFINO_4$ (M+H)⁺: m/z=455,9, 457,9; найдено 455,8, 457,8.

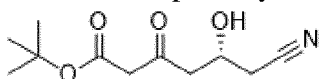
Стадия 5: этил-7-бром-2,4-дигидрокси-6-йодохиолин-3-карбоксилат

Этил-7-бром-8-фтор-2,4-дигидрокси-6-йодохиолин-3-карбоксилат (11,0 г, 24,1 ммоль) растворяли в POCl₃ (45,0 мл, 110 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения до КТ, POCl₃ удаляли азеотропной перегонкой с толуолом (3 раза). Колоночная флэш-хроматография (0-100% ДХМ:гексаны) дает указанное в заголовке соединение. ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_7BrCl_2FINO_2$ (M+H)⁺: m/z=491,8, 493,8; получено 491,8, 493,8.

Промежуточное соединение 9. *трет*-Бутил(2*S*,4*S*)-4-амино-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат

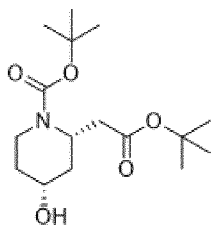


Стадия 1: трет-Бутил(*R*)-6-циано-5-гидрокси-3-оксогексаноат



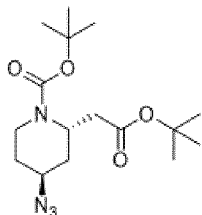
Раствор 2,0 М ЛДА (100 мл, 200 ммоль) в безводном ТГФ (223 мл) охлаждали до -78°C в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли *трет*-бутилацетат (26,9 мл, 200 ммоль) при перемешивании в течение 20 мин. После дополнительных 40 минут поддержания при -78 °С, по каплям добавляли раствор этил-(*R*)-4-циано-3-гидроксибутаноата (10,5 г, 66,8 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при -40°C в течение 4 ч, а затем к смеси соответствующее количество HCl (2 М) с поддержанием pH ~6. В течение такого гашения температуру смеси поддерживали при -10°C. После завершения температуру смеси охлаждали до 0°C. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали NaHCO₃ (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали с получением материала в виде желтого масла (15,0 г, 99%).

Стадия 2. трет-бутил(2*S*,4*R*)-2-(2-(*трет*-бутоксипропанамидо)-2-оксоэтил)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилат



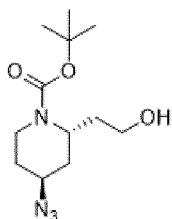
Раствор *tert*-бутил(*R*)-6-циано-5-гидрокси-3-оксогексаноата (15,0 г, 66,0 ммоль) в уксусной кислоте (110 мл) обрабатывали гидратом оксида платины (IV) (0,868 г, 3,30 ммоль). Сосуд Парра вакуумировали, повторно заполняли H₂ трижды и перемешивали в атмосфере H₂ (45 фунт/кв. дюйм, повторно загружали 4 раза) при 22°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали через целит и фильтрационный остаток промывали EtOH. Фильтрат концентрировали с получением продукта с диастереомерным соотношением ~9:1 цис:транс. Остаток растворяли в метаноле (100 мл), затем добавляли Вос-ангидрид (15,3 мл, 66,0 ммоль), карбонат натрия (14,0 г, 132 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением необходимого продукта (11,7 г, 56%). ЖХМС (продукт+Na⁺) рассчитано для C₁₆H₂₉NNaO₅ (M+Na)⁺: m/z=338,2; получено: 338,2.

Стадия 3. tert-бутил(2S,4S)-4-азидо-2-(2-(tert-бутоксид)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат



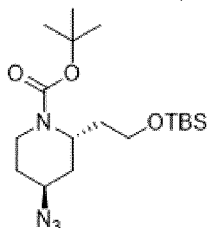
К раствору *tert*-бутил(2*S*,4*R*)-2-(2-(*tert*-бутоксид)-2-оксоэтил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,10 г, 6,66 ммоль) в ДХМ (33 мл) при 0°C добавляли Ms-Cl (0,67 мл, 8,7 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли водой, а органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в DMF и добавляли азид натрия (1,3 г, 20 ммоль), а реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч. После охлаждения до КТ, реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением необходимого продукта (1,9 г, 84%). ЖХМС рассчитанный для (продукт-Вос) C₁₁H₂₁N₄O₂ (M+H)⁺: m/z=241,2; получено: 241,2.

Стадия 4. tert-бутил(2S,4S)-4-азидо-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат



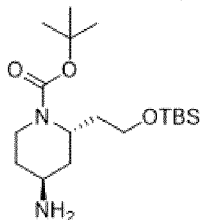
К раствору *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-азидо-2-(2-(*трет*-бутоксипиперидин-1-карбоксилата (21,4 г, 62,9 ммоль) в ДХМ (400 мл) при -78°C добавляли 1,0 М DIBAL-H в ДХМ (113 мл, 113 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили метанолом (38,1 мл, 943 ммоль) при -78 °C. Водный раствор сегнетовой соли (приготовленный из 126 г (6 вес.) сегнетовой соли и 300 мл воды) добавляли к раствору при ≤10°C. Двухфазную смесь энергично перемешивали в течение ≥1 ч при 15–25°C и разделяли с получением органического слоя. Двухфазную смесь разделяли. Органический слой промывали водным NaCl (×2) при 15–25°C, органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали и использовали как есть. Остаток растворяли в метаноле (300 мл) и добавляли борогидрид натрия (1,43 г, 37,7 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой, метанол выпаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2х), органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (с элюированием градиентом 0-50% этилацетата в гексанах) с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла (14,8 г, 87%). ЖХМС рассчитанный для (продукт-Вос) C₇H₁₅N₄O (M+H)⁺: m/z=171,1; получено: 171,1.

Стадия 5. *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-азидо-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-азидо-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (4,0 г, 14,80 ммоль) в ДМФА (74,0 мл добавляли имидазол (1,51 г, 22,2 ммоль) и TBS-Cl (2,90 г, 19,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч 15 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой промывали водой (2х), солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-20% этилацетата в гексанах) с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла (5,3 г, 93%). ЖХМС рассчитанный для (продукт-Вос) C₁₃H₂₉N₄OSi (M+H)⁺: m/z=285,2; получено: 285,2.

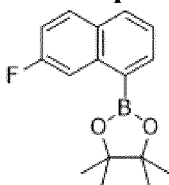
Стадия 6. *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-амино-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



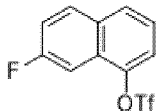
К раствору *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-азидо-2-(2-((*трет*-

бутилдиметилсилил)окси)этил)-пиперидин-1-карбоксилата (5,30 г, 13,8 ммоль) в метаноле (70 мл) добавляли 10% палладий на угле (1,47 г, 1,38 ммоль). Реакционную смесь вакуумировали и повторно наполняли H_2 , перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали с получением необходимого продукта (4,5 г, 91%). ЖХМС рассчитанный для (продукт-Вос) $C_{13}H_{31}N_2OSi$ (M+H)⁺: m/z=259,2; получено: 259,2.

Промежуточное соединение 10. 2-(7-Фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



Стадия 1. 7-Фторнафталин-1-илтрифторметансульфонат



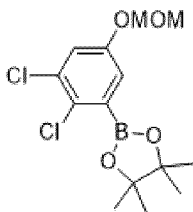
Образец 7-фторнафталин-1-ола (1,5 г, 9,25 ммоль) растворяли в ДХМ (31 мл) и обрабатывали триэтиламин (1,6 мл, 11,6 ммоль). Раствор охлаждали до 0 °С, а затем обрабатывали по каплям ангидридом трифторуксусной кислоты (1,7 мл, 10 ммоль) в течение 1 минуты. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С, во время которых гасили насыщенным водн. раствором $NaHCO_3$ и разбавляли дополнительной порцией ДХМ. Смесь экстрагировали, сушили над $MgSO_4$, и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Продукт не ионизировался с помощью ЖХМС, что было подтверждено характеристикой следующих реакций.

Стадия 2. 2-(7-Фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

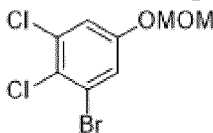
Образец 7-фторнафталин-1-илтрифторметансульфоната (2,72 г, 9,24 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (31 мл) и обрабатывали ацетатом калия (1,8 г, 18 ммоль), бис(пинаколато)дибором (2,9 г, 12 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II), комплексом с дихлорметаном (0,75 г, 0,92 ммоль). Раствор нагревали до 80 °С и перемешивали.

Через 16 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, фильтровали для удаления твердого ацетата калия, и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией в 0-50% ДХМ/гексаны с получением 2-(7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,5 г, 5,6 ммоль, выход 60%). ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{19}BFO_2$ (M+H)⁺: m/z=273,1; получено 273,1.

Промежуточное соединение 11. 2-(2,3-Дихлор-5-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



Стадия 1. 1-Бром-2,3-дихлор-5-(метоксиметокси)бензол

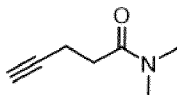


К раствору 3-бром-4,5-дихлорфенола (3,3 г, 13,64 ммоль) в ТГФ (40,9 мл) при 0 °С медленно добавляли NaH (600 мг, 15,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и охлаждали до 0 °С. MOM-Cl (0,513 мл, 6,75 ммоль) затем добавляли по каплям. Реакционную смесь нагревали и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Полученное белое твердое вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2. 2-(2,3-Дихлор-5-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

В атмосфере азота к смеси 1-бром-2,3-дихлор-5-(метоксиметокси)бензола (1,0 г, 3,50 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,856 мл, 4,20 ммоль) в ТГФ (18 мл) при -78 °С добавляли *n*-бутиллитий (2,19 мл, 3,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 10 мин и нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь затем гасили раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюируя градиентом 0-50% ДХМ в гексанах) с получением бесцветного масла (0,6 г, выход 59%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,22 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,20 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,46 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Промежуточное соединение 12. *N, N*-Диметилпент-4-инамид

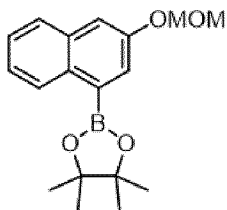


Раствор 4-пентиновой кислоты (5,0 г, 51,0 ммоль) в ТГФ (100 мл) охлаждали до 0 °С и осторожно добавляли оксалилхлорид (5,6 мл, 63,7 ммоль). К указанной выше смеси добавляли второй раствор ДМФА (0,40 мл) в ДХМ (0,60 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С. Ледяную баню убирали, смесь нагревали до комнатной температуры. Через 2 часа летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток растворяли в ТГФ (20 мл).

Во втором реакционном сосуде триэтиламин (21 мл, 153 ммоль) и диметиламин (2М/ТГФ, 51 мл, 102 ммоль) охлаждали до 0 °С. Раствор из стадии 1 добавляли по каплям в течение 3 минут при 0 °С. Наблюдали образование осадка. Реакционный раствор

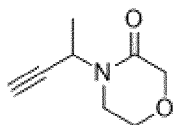
нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. По завершении реакцию смесь гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органические фазы экстрагировали 3х, используя ДХМ, затем сушили $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_7H_{12}NO$ $(M+H)^+$: $m/z=126,1$; получено 126,1.

Промежуточное соединение 13. 2-(3-(Метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

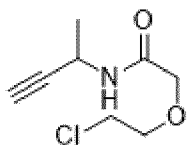


К раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (7,0 г, 25,9 ммоль) в ДХМ (130 мл) добавляли DIPEA (20 мл, 117 ммоль) и хлорметилметиловый эфир (7,9 мл, 104 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, за ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Добавляли дополнительное количество MOM-Cl, чтобы довести реакцию до завершения (~2 экв.). Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-20% этилацетата/гексанов) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС рассчитано для $C_{18}H_{24}BO_4$ $(M+H)^+$: $m/z=315,2$; получено 315,2.

Промежуточное соединение 14. 4-(Бут-3-ин-2-ил)морфолин-3-он



Стадия 1. N-(Бут-3-ин-2-ил)-2-(2-хлорэтокси)ацетамид



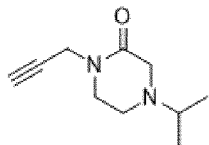
К раствору бут-3-ин-2-амина (0,440 г, 6,37 ммоль) и триэтиламина (1,776 мл, 12,74 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 2-(2-хлорэтокси)ацетилхлорид (1 г, 6,37 ммоль) при 0 °С. Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_8H_{13}ClNO_2$ $(M+H)^+$: $m/z=190,1$; найдено 190,0.

Стадия 2. 4-(Бут-3-ин-2-ил)морфолин-3-он

К раствору *N*-(бут-3-ин-2-ил)-2-(2-хлорэтокси)ацетамида (450 мг, 2,373 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли гидрид натрия (114 мг, 2,85 ммоль) при 0 °С. Раствор нагревали до

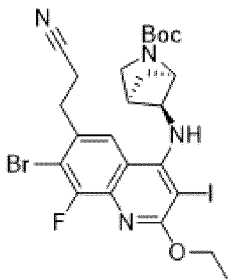
КТ и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_8H_{12}NO_2$ $(M+H)^+$: $m/z=154,1$; получено 154,0.

Промежуточное соединение 15. 4-Изопропил-1-(проп-2-ин-1-ил)пиперазин-2-он



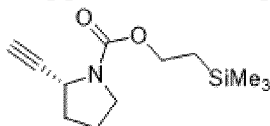
Раствор 1-(проп-2-ин-1-ил)пиперазин-2-она гидрохлорида (1,32 г, 7,56 ммоль), пропан-2-она (4,39 г, 76 ммоль), триэтиламина (2,107 мл, 15,12 ммоль), уксусной кислоты (0,865 мл, 15,12 ммоль) и цианоборогидрид натрия (1,425 г, 22,68 ммоль) в MeOH (2 мл) перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_{17}N_2O$ $(M+H)^+$: $m/z=181,1$; получено 181,1.

Промежуточное соединение 16. *tert*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-Бром-6-(2-цианозтил)-2-этокси-8-фтор-3-иодхинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Данное соединение получали согласно методике, описанной в синтезе промежуточного соединения 2 и промежуточного соединения 5, используя этоксид натрия вместо тиометоксида натрия. ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{28}BrFIN_4O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=645,0$; получено 645,0.

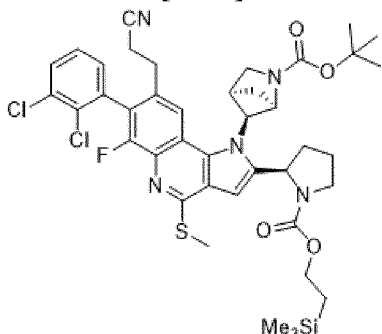
Промежуточное соединение 17. 2-(триметилсилил)этил(*R*)-2-этинилпирролидин-1-карбоксилат



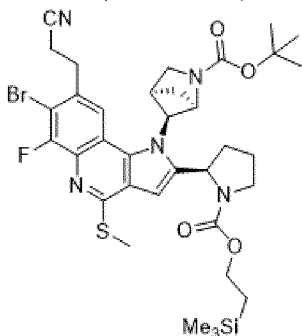
Раствор *tert*-бутил(*R*)-2-этинилпирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 5,12 ммоль) в 4*N* HCl в диоксане (10 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем концентрировали. К неочищенному твердому веществу добавляли ТГФ (17,07 мл), триэтиламин (2,141 мл, 15,36 ммоль) и 1-[2-триметилсилил)этоксикарбонилокси]пирролидин-2,5-дион (1,328 г, 5,12

ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 1N HCl, 1N NaOH, водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{22}NO_2Si$ (M+H)⁺: m/z=240,1; получено 240,1.

Промежуточное соединение 18. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Стадия 1. *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



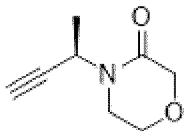
К смеси **промежуточного соединения 5** (2,04 г, 3,15 ммоль) и **промежуточного соединения 17** (1,132 г, 4,73 ммоль) добавляли ДМФА (10,5 мл) и триэтиламин (1,318 мл, 9,45 ммоль) с последующим добавлением дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,221 г, 0,315 ммоль) и иодида меди(I) (0,600 г, 3,15 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и снова наполнили азотом, затем перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и небольшим количеством 30% водн. гидроксида аммония, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0-40% ацетона в гексанах). Данный материал растворяли в ДМФА (10,5 мл) и добавляли карбонат цезия (2,054 г, 6,30 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 1,5 ч, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и

концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (10-30% ацетона в гексанах) с получением желаемого продукта (1,07 г, 45%). ЖХМС рассчитано для $C_{35}H_{46}BrFN_5O_4SSi^+$ (M+H)⁺: m/z=758,2/760,2; получено 758,0/760,0.

Стадия 2. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((R)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

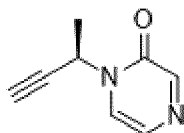
К смеси *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((R)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (471 мг, 0,621 ммоль), (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (178 мг, 0,931 ммоль), фторида калия (108 мг, 1,862 ммоль) и Pd-132 (44,0 мг, 0,062 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (2,4 мл)/воду (0,6 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, а неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0-40% ацетона в гексанах) с получением желаемого продукта (416 мг, 81%). ЖХМС рассчитано для $C_{41}H_{49}Cl_2FN_5O_4SSi^+$ (M+H)⁺: m/z=824,3/826,3; получено 824,2/826,2.

Промежуточное соединение 19. (R)-4-(Бут-3-ин-2-ил)морфолин-3-он

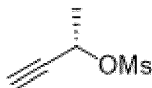


Данное соединение получали согласно методике, описанной в синтезе **промежуточного соединения 14**, используя (R)-бут-3-ин-2-амин гидрохлорид вместо бут-3-ин-2-амин. ЖХМС рассчитано для $C_8H_{12}NO_2$ (M+H)⁺: m/z=154,1; получено 154,1.

Промежуточное соединение 20. (R)-1-(Бут-3-ин-2-ил)пиразин-2(1H)-он



Стадия 1. (S)-Бут-3-ин-2-илметансульфонат



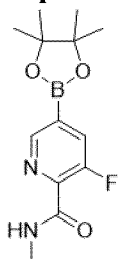
К перемешиваемому раствору ДХМ (100 мл), содержащему (S)-бут-3-ин-2-ол (3,79 г, 54,1 ммоль), охлажденному до 0 °С, медленно добавляли N, N-диизопропилэтиламин (18,9 мл, 108 ммоль) и метансульфонилхлорид (4,2 мл, 54,1 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды. После перемешивания в течение 1 ч, реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2. (R)-1-(Бут-3-ин-2-ил)пиразин-2(1H)-он

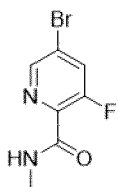
К перемешиваемому раствору ТГФ (180 мл), содержащему пиразин-2(1H)-он (5,20

г, 54,1 ммоль), медленно добавляли *трет*-бутоксид калия (6,1 г, 54,1 ммоль). После перемешивания в течение 0,5 ч, и добавляли раствор ТГФ, содержащий (*S*)-бут-3-ин-2-илметансульфонат. Суспензию перемешивали при 60 °С в течение 48 часов и затем гасили водой. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-80% этилацетата в гексанах) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_8H_9N_2O$ ($M+H$)⁺: $m/z=149,1$; получено 149,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,04 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=4,5, 1,2$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,62 (кд, $J=6,9, 2,5$ Гц, 1H), 3,70 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 1,52 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 21. 3-Фтор-*N*-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамид



*Стадия 1. 5-Бром-3-фтор-*N*-метилпиколинамид*



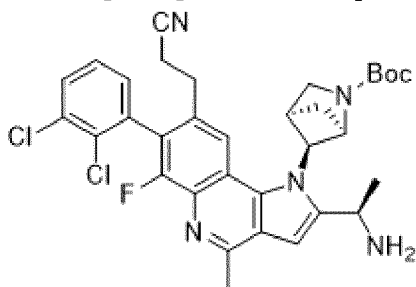
К раствору 5-бром-3-фторпиколиновой кислоты (0,20 г, 0,91 ммоль) в ДМФА (1,50 мл) и ДХМ (0,30 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,32 г, 1,82 ммоль) и НАТУ (0,52 г, 1,36 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 минут, затем добавляли метиламин (2М в ТГФ, 0,68 мл, 1,36 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем гасили 5% водным раствором LiCl и экстрагировали этилацетатом. Водный слой экстрагировали дополнительной порцией этилацетата, а объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя 0-100% этилацетат/гексаны. ЖХМС рассчитано для $C_7H_7BrFN_2O$ ($M+H$)⁺: $m/z=233,0/235,0$; получено 232,9/234,9.

*Стадия 2. 3-Фтор-*N*-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамид*

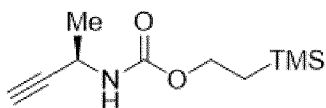
К смеси 5-бром-3-фтор-*N*-метилпиколинамида (0,10 г, 0,43 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,16 г, 0,64 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (0,070 г, 0,086 ммоль) и ацетата калия (0,13 г, 1,29 ммоль) добавляли диоксан (3,43 мл). Реакционный сосуд продували азотом, затем герметично закрывали и перемешивали при 100 °С в течение 1 ч.

Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, а силикагель, функционализированный тиолом, SiliaMetS (Silicycle, номер по каталогу R51030B, 200 мг), затем перемешивали при КТ в течение 5 минут. Суспензию фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, а неочищенный продукт использовали далее без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{19}BFN_2O_3^+$ (M+H)⁺: m/z=281,1; найдено 281,1.

Промежуточное соединение 22. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-((*R*)-1-аминоэтил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

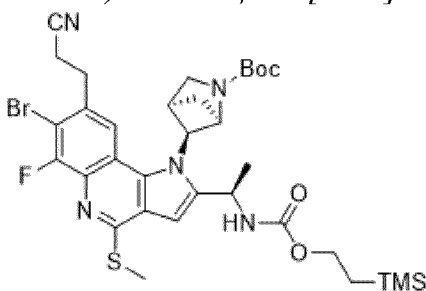


Стадия 1. 2-(триметилсилил)этил(*R*)-бут-3-ин-2-илкарбамат



К реакционной смеси (*R*)-бут-3-ин-2-амина гидрохлорида (1,0 г, 9,47 ммоль) в ацетонитриле (48 мл) добавляли триэтиламин (2,90 мл, 20,84 ммоль) и 1-[2-триметилсилил)этоксикарбонилокси]пирролидин-2,5-дион (2,457 г, 9,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 1*N* водным раствором NaOH, 1*N* водным раствором HCl, водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,51 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,38-4,24 (м, 1H), 4,10-4,01 (м, 2H), 3,14-3,10 (м, 1H), 1,28 (д, *J*=7,0 Гц, 3H), 0,99-0,87 (м, 2H), 0,03 (с, 9H).

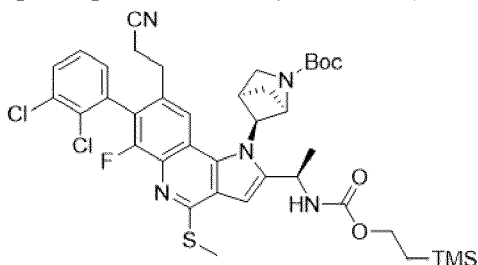
Стадия 2. *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-(((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)амино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



В атмосфере азота реакционную смесь *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-

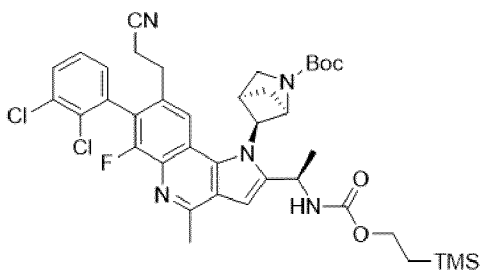
карбоксилата (**Промежуточное соединение 5**, 1,0 г, 1,545 ммоль), 2-(триметилсилил)этил(*R*)-бут-3-ин-2-илкарбамата (0,494 г, 2,317 ммоль), триэтиламина (0,646 мл, 4,63 ммоль) и иодида меди(I) (0,294 г, 1,545 ммоль) перемешивали при 70°C в ДМФА (7,72 мл) в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры, Cs₂CO₃ (1,510 г, 4,63 ммоль) затем добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь затем перемешивали при 95°C в течение 30 минут. По завершении смесь гасили водой и небольшим количеством 30%-ного водного раствора гидроксида аммония, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом магния, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (0-60% EtOAc в гексанах) с получением продукта (800 мг, выход 71%). ЖХМС рассчитано для C₃₃H₄₄BrFN₅O₄SSi (M+H)⁺: m/z=732,2; получено 732,2.

*Стадия 3. трет-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-(((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)амино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*



В атмосфере азота, реакционную смесь трет-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-(((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)амино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (800 мг, 1,092 ммоль), (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (1042 мг, 5,46 ммоль), тетраакс(трифенилфосфин)палладия(0) (252 мг, 0,218 ммоль) и фосфата калия трехосновного (1390 мг, 6,55 ммоль) в 1,4-диоксане (18,72 мл)/воде (3,12 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 часов. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и еще добавляли (2,3-дихлорфенил)бороновую кислоту (1042 мг, 5,46 ммоль) к реакционной смеси. Реакционную смесь обратно наполняли азотом и перемешивали при 110°C в течение еще 3 часов. Реакционную смесь затем выливали в воду, экстрагировали этилацетатом, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (0-60% EtOAc в гексанах) с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (700 мг, выход 80%). ЖХМС рассчитано для C₃₉H₄₇Cl₂FN₅O₄SSi (M+H)⁺: m/z=798,2; получено 798,4.

*Стадия 4. трет-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-((*R*)-1-(((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)амино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*

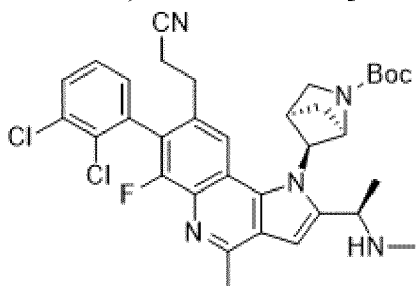


В атмосфере азота, к смеси *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-(((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)амино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (700 мг, 0,876 ммоль), метилбороновой кислоты (262 мг, 4,38 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (304 мг, 0,263 ммоль) и 3-метилсалицилата меди(I) (564 мг, 2,63 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (2,92 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой и насыщенным водн. раствором гидроксида аммония, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0-80% EtOAc в гексанах) с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (480 мг, выход 88%). ЖХМС рассчитано для C₃₉H₄₇Cl₂FN₅O₄Si (M+H)⁺: m/z=766,3; получено 766,4.

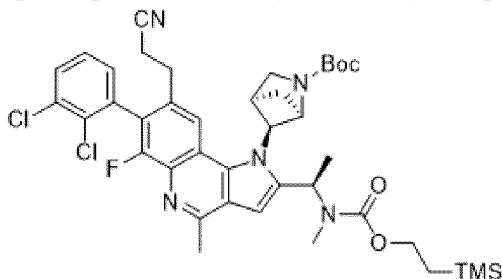
Стадия 5. *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-((*R*)-1-аминоэтил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-((*R*)-1-(((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)амино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (480 мг, 0,626 ммоль) в тетрагидрофуране (6,26 мл) добавляли TBAF (939 мкл, 0,939 ммоль), а реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали и использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС рассчитано для C₃₃H₃₅Cl₂FN₅O₂ (M+H)⁺: m/z=622,2; получено 622,3.

Промежуточное соединение 23. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-((*R*)-1-(метиламино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Стадия 1. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-((R)-1-(метил((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)амино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

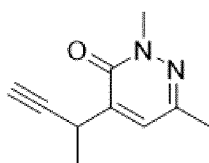


К раствору *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-((R)-1-(((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)амино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (100 мг, 0,130 ммоль, **промежуточное соединение 22, стадия 4**) в ДМФА (1,304 мл) добавляли NaN (7,82 мг, 0,196 ммоль) при 0 °С. Через 10 минут добавляли иодметан (12,23 мкл, 0,196 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХМС рассчитано для C₄₀H₄₉Cl₂FN₅O₄Si (M+H)⁺: m/z=780,3; найдено 780,3.

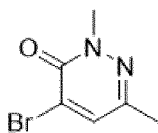
Стадия 2. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-((R)-1-(метиламино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-((R)-1-(метил((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)амино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (100 мг, 0,128 ммоль) в тетрагидрофуране (1,281 мл) добавляли TBAF (192 мкл, 0,192 ммоль), а реакционную смесь нагревали при 65 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали и использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС рассчитано для C₃₄H₃₇Cl₂FN₅O₂ (M+H)⁺: m/z=636,2; получено 636,3.

Промежуточное соединение 24. 4-(бут-3-ин-2-ил)-2,6-диметилпиридазин-3(2H)-он

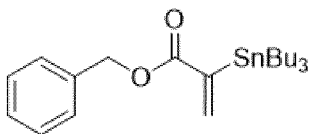


Стадия 1. 4-бром-2,6-диметилпиридазин-3(2H)-он



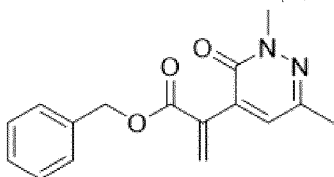
4-бром-6-метилпиридазин-3(2*H*)-он (2,0 г, 10,6 ммоль) добавляли к раствору ДМФА (50 мл) и охлаждали до 0 °С. Порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,55 г, 13,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 15 минут. Иодметан (2М в МТВЕ, 6,9 мл, 13,8 ммоль) добавляли по каплям, а реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и разбавляли ДХМ. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фракции фильтровали через слой MgSO₄, концентрировали, а неочищенный остаток очищали автоматической флэш-колоночной хроматографией (0-100% этилацетата/гексанов) с получением желаемого продукта (1,4 г, 67%). ЖХМС рассчитано для C₆H₈BrN₂O⁺ (M+H)⁺: m/z=203,0; найдено 203,0.

Стадия 2. Бензил 2-(трибутилстаннил)акрилат



К раствору при 0 °С 4,84 г (30,2 ммоль) бензилпропиолата в 40 мл ТГФ добавляли 0,7 г (0,6 ммоль) Pd(PPh₃)₄ с последующим добавлением по каплям 9,24 г (31,7 ммоль) трибутилоловогидрида. После нагревания и перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток фильтровали через слой целита, который затем промывали гексанами. Фильтрат концентрировали в вакууме, а неочищенный продукт очищали автоматической флэш-колоночной хроматографией (0-15% этилацетата/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (9,5 г, 70%)

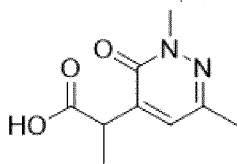
Стадия 3. Бензил-2-(2,6-диметил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)акрилат



К раствору 4-бром-2,6-диметилпиридазин-3(2*H*)-она (из синтеза **промежуточного соединения 24, стадии 1**, 1,44 г, 7,09 ммоль) в 35 мл ТГФ добавляли бензил 2-(трибутилстаннил)акрилат (из синтеза **промежуточного соединения 24, стадии 2**, 4,16 г, 9,22 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (1,23 г, 1,06 ммоль) и хлорид меди (I) (0,77 г, 7,80 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°С в течение 6 ч, охлаждали, фильтровали через слой целита и концентрировали. Неочищенный остаток очищали автоматической флэш-колоночной хроматографией (0-100% этилацетата/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (1,92 г, 95%). ЖХМС рассчитано для C₁₆H₁₇N₂O₃⁺ (M+H)⁺: m/z=285,1;

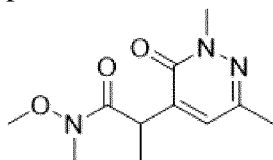
получено 285,1.

Стадия 4. 2-(2,6-диметил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)пропановая кислота



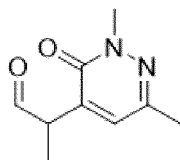
В сосуд, содержащий Pd/C (10% масс., 1,43 г, 1,35 ммоль) в атмосфере N₂ добавляли раствор бензил-2-(2,6-диметил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)акрилата в 20 мл 1:1 MeOH/этилацетата. Суспензию продували H₂ в течение 5 минут и быстро перемешивали под давлением 1 атм. H₂ в течение ночи. Суспензию фильтровали через слой целита, а растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1,32 г, 99%). ЖХМС рассчитано для C₉H₁₃N₂O₃⁺ (M+H)⁺: m/z=197,1; найдено 197,1.

Стадия 5. 2-(2,6-диметил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-N-метокси-N-метилпропанамид



В сосуд загружали 2-(2,6-диметил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)пропановую кислоту (1,32 г, 6,71 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (0,98 г, 10,1 ммоль), DIPEA (2,60 г, 20,1 ммоль) и HATU (2,81 г, 7,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и разбавляли ДХМ. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фракции фильтровали через слой MgSO₄, концентрировали, и очищали с помощью автоматизированной колоночной флэш-хроматографии (0-10% MeOH/ДХМ) с получением желаемого продукта (1,6 г, 99%). ЖХМС рассчитано для C₁₁H₁₈N₃O₃⁺ (M+H)⁺: m/z=240,1; найдено 240,1.

Стадия 6. 2-(2,6-диметил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)пропаналь



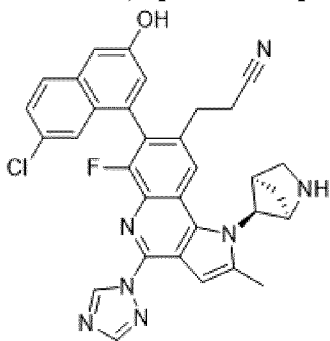
В сосуд загружали 2-(2,6-диметил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-N-метокси-N-метилпропанамид (1,86 г, 7,77 ммоль) и ДХМ (20 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78°C и DIBAL-H (1M в толуоле, 8,55 мл, 8,55 ммоль) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили медленным добавлением MeOH (6 мл) при -78 °C, перемешивали при -78°C в течение 15 минут, затем медленно нагревали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный водный раствор сегнетовой соли и ДХМ, а двухфазную смесь быстро перемешивали в течение 1 часа. Слои отделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фракции

фильтровали через слой $MgSO_4$, концентрировали и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС рассчитано для $C_9H_{13}N_2O_2^+$ ($M+H$)⁺: $m/z=181,1$; получено 181,1.

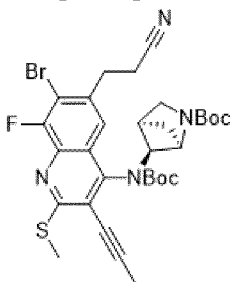
Стадия 7. 4-(бут-3-ин-2-ил)-2,6-диметилтиридазин-3(2H)-он

В сосуд загружали 2-(2,6-диметил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)пропаналь (1,48 г, 8,2 ммоль), $MeOH$ (20 мл) и K_2CO_3 (2,27 г, 16,4 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (1,73 г, 9,02 ммоль) добавляли по каплям, а суспензию перемешивали при 0°С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и разбавляли ДХМ. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фракции фильтровали через слой $MgSO_4$, концентрировали, и очищали с помощью автоматизированной колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетата/гексанов) с получением желаемого продукта (0,72 г, 50%). ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_{13}N_2O^+$ ($M+H$)⁺: $m/z=177,1$; получено 177,1.

Пример 1. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(7-хлор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-8-ил)пропаннитрил



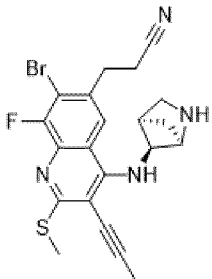
Стадия 1. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-3-(проп-1-ин-1-ил)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К смеси *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (5,0 г, 6,7 ммоль, **промежуточное соединение 2**), хлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (235 мг, 0,33 ммоль) и фторида цезия (3,05 г, 20,0 ммоль) in NMP (20 мл) добавляли трибутил(проп-1-ин-1-ил)станнан (2,24 мл, 7,36 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 105°С в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли $EtOAc$ и промывали водой (x2) и соевым раствором. Органический слой сушили над

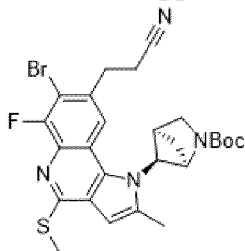
MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-40% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, 54%). ЖХМС рассчитано для C₃₁H₃₇BrFN₄O₄S⁺ (M+H)⁺: m/z=659,2; получено 659,2.

Стадия 2. 3-(4-(((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)амино)-7-бром-8-фтор-2-(метилтио)-3-(проп-1-ин-1-ил)хинолин-6-ил)пропаннитрил



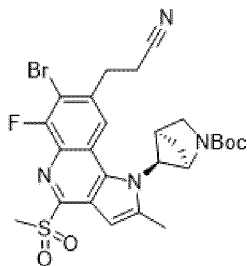
К раствору *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-3-(проп-1-ин-1-ил)хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]-гексан-2-карбоксилата (2,4 г, 3,6 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФУ (15 мл), а реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток подвергали азеотропной перегонкой с MeCN (x3) с последующей сушкой под высоким вакуумом в течение 1 ч. Продукт использовали без очистки. ЖХМС рассчитано для C₂₁H₂₁BrFN₄S⁺ (M+H)⁺: m/z=459,1; получено 459,1.

Стадия 3. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-Бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



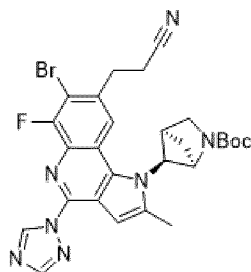
В реакционный сосуд, содержащий 3-(4-(((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)амино)-7-бром-8-фтор-2-(метилтио)-3-(проп-1-ин-1-ил)хинолин-6-ил)пропаннитрил (1,67 г, 3,64 ммоль), добавляли хлорид 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил-имидазол-2-илиден)золота(I) (0,23 г, 0,36 ммоль) и гексафторантимонат серебра (1,37 г, 4,00 ммоль). Сосуд вакуумировали, повторно заполняли азотом и добавляли ТГФ (15 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, триэтиламин (1,52 мл, 10,9 ммоль) и добавляли вос-ангидрид (1,19 г, 5,45 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и разбавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой целита, а слои отделяли. Органический слой промывали насыщенным NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией (0-50% EtOAc/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,28 г, 63% за 3 стадии). ЖХМС рассчитано для C₂₆H₂₉BrFN₄O₂S⁺ (M+H)⁺: m/z=559,1; получено 559,3.

Стадия 4. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-(метилсульфонил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (207 мг, 0,37 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли *м*-ХПБК (207 мг, 0,93 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. По окончании реакции реакционную смесь разбавляли ДХМ и гасили насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и насыщенным раствором NaHCO_3 . После перемешивания в течение 30 мин, слои отделяли, а органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без очистки. ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BrFN}_4\text{O}_4\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=591,1$; получено 591,2.

Стадия 5. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



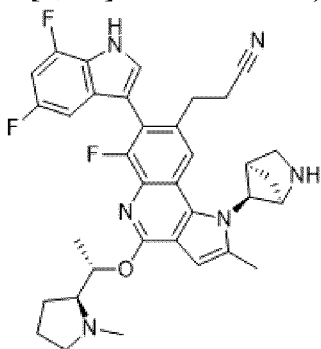
Раствор *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-(метилсульфонил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (219 мг, 0,37 ммоль), 1H-1,2,4-триазола (128 мг, 1,85 ммоль) и карбоната цезия (362 мг, 1,11 ммоль) в NMP (3 мл) нагревали до 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc, а слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией (0-75% EtOAc/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 56% за 2 стадии). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{BrFN}_7\text{O}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=580,1$; получено 580,1.

Стадия 6. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(7-хлор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

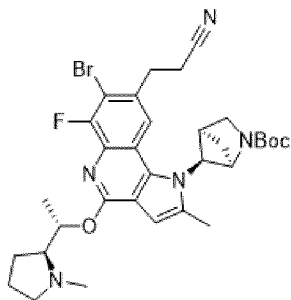
К смеси 6-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола

(10,5 мг, 34 мкмоль, получали как описано в WO 2021142252), Pd(PPh₃)₄ (2,0 мг, 1,7 мкмоль) и карбоната натрия (9,1 мг, 86 мкмоль) добавляли раствор *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (10 мг, 17 мкмоль) в диоксане (1 мл). Добавляли воду (0,3 мл), а реакционную смесь продували N₂ и нагревали до 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через тиоловый siliarper картридж и концентрировали. Остаток перемешивали в 1:1 ДХМ/ТФУ (3 мл) в течение 30 мин, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХМС рассчитано для C₃₂H₂₆ClFN₇O⁺ (M+H)⁺: m/z=578,2; получено 578,3.

Пример 2. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(5,7-дифтор-1*H*-индол-3-ил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил



Стадия 1. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



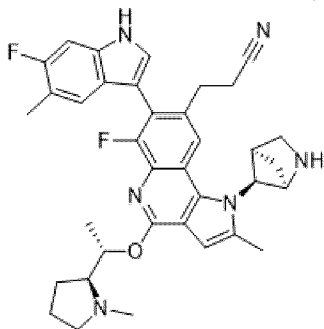
К раствору (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ола (170 мкл, 1,32 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0°C добавляли *трет*-бутоксид калия (1М/ТГФ, 1,3 мл, 1,3 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли раствор *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-(метилсульфонил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (389 мг, 0,66 ммоль, **пример 1, стадия 4**) в ТГФ (1 мл), а реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией (0-100% EtOAc/гексанов, затем 0-20% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (244 мг, 58%). ЖХМС рассчитано для C₃₂H₄₀BrFN₅O₃⁺ (M+H)⁺: m/z=640,2;

получено 640,4.

Стадия 2. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(5,7-дифтор-1*H*-индол-3-ил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

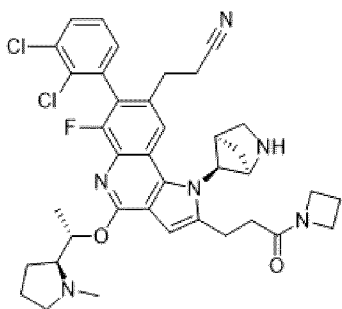
К смеси *трет*-бутил-5,7-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индол-1-карбоксилата (26,6 мг, 0,07 ммоль), XPhos Pd G2 (1,8 мг, 2,3 мкмоль) и карбоната натрия (12 мг, 0,1 ммоль) добавляли раствор *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианэтил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (15 мг, 23 мкмоль) в диоксане (1 мл). Добавляли воду (0,3 мл), реакционную смесь продували N₂ и нагревали до 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через тиоловый silicaгел картридж и концентрировали. Остаток перемешивали в 1:1 ДХМ/ТФК (3 мл) в течение 30 мин, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (pH 2). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,22 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 9,96 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,23-8,14 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,75 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,10 (ддд, *J*=11,4, 9,4, 2,2 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,60 (дк, *J*=9,0, 6,2 Гц, 1H), 5,37 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 4,97 (с, 1H), 3,91-3,75 (м, 2H), 3,64-3,53 (м, 1H), 3,42 (с, 1H), 3,18 (дк, *J*=12,4, 6,6 Гц, 1H), 3,06 (д, *J*=4,7 Гц, 3H), 2,98 (с, 1H), 2,64 (прибл. с, 2H), 2,53 (прибл. с, 2H), 2,51 (прибл. п, *J*=1,9 Гц, 3 H), 2,30 (дк, *J*=13,2, 8,0, 6,5 Гц, 2H), 2,10 (дт, *J*=13,3, 6,8 Гц, 1H), 1,93 (ддт, *J*=25,4, 12,8, 7,2 Гц, 2H), 1,60 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 1,50 (д, *J*=6,1 Гц, 3H). ЖХМС рассчитано для C₃₅H₃₆F₃N₆O⁺ (M+H)⁺: m/z=613,3; получено 613,4.

Пример 3. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

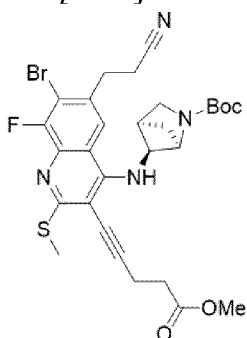


Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 2, стадии 2**, используя *трет*-бутил-6-фтор-5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индол-1-карбоксилат (**Промежуточное соединение 4**) вместо *трет*-бутил-5,7-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индол-1-карбоксилата. ЖХМС рассчитано для C₃₆H₃₉F₂N₆O⁺ (M+H)⁺: m/z=609,3; получено 609,3.

Пример 4. 3-(2-(3-(Азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

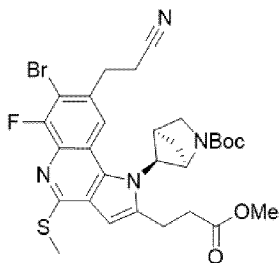


Стадия 1. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-(5-метокси-5-оксопент-1-ин-1-ил)-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Реакционную смесь *трет*-бутил(1R,4R)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (2,3 г, 3,55 ммоль, **Промежуточное соединение 5**), метилпент-4-иноата (1,3 мл, 10,66 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,4 г, 0,355 ммоль), CuI (0,13 г, 0,711 ммоль) и DIPEA (3,1 мл, 17,76 ммоль) в ДМФА (18,0 мл) продували N₂ и нагревали при 60°C в течение 1 ч. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Водный слой экстрагировали EA, промывали солевым раствором, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, выход 89%). ЖХМС рассчитано для C₂₉H₃₃BrFN₄O₄S⁺ (M+H)⁺: m/z=631,1; получено 631,3.

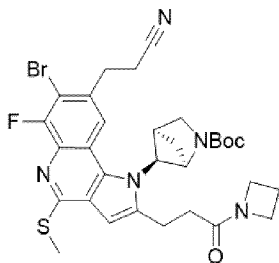
Стадия 2. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-(3-метокси-3-оксопропил)-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



В реакционный сосуд, содержащий *трет*-бутил(1R,4R)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-(5-метокси-5-оксопент-1-ин-1-ил)-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (2,0 г, 3,17 ммоль), добавляли хлорид 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил-имидазол-2-илиден)золота(I) (0,39 г, 0,63 ммоль) и гексафторантимонат

серебра (1,30 г, 3,8 ммоль). Сосуд вакуумировали, повторно заполняли азотом и добавляли ТГФ (30 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, триэтиламин (1,5 мл, 10,8 ммоль) и добавляли вос-ангидрид (1,2 г, 5,5 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и разбавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой целита, а слои отделяли. Органический слой промывали насыщенным NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией (0-10% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, выход 90%). ЖХМС рассчитано для C₂₉H₃₃BrFN₄O₄S⁺ (M+H)⁺: m/z=631,1; получено 631,3.

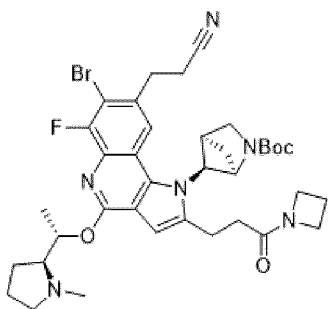
Стадия 3. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-(3-метокси-3-оксопропил)-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (1,8 г, 2,85 ммоль) в ТГФ/MeOH (1/1, всего 30 мл) добавляли водный раствор LiOH (2,0M, 15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 3 ч. По окончании реакции реакционную смесь концентрировали для удаления органических растворителей. Водный остаток затем подкисляли 1N раствором HCl. Соответствующую промежуточную карбоновую кислоту осаждали, фильтровали и сушили с получением промежуточной карбоновой кислоты.

В реакционный сосуд, содержащий полученную выше промежуточную карбоновую кислоту, добавляли триэтиламин (0,865 г, 8,55 ммоль), азетидин (0,488 г, 8,55 ммоль) и RuBOP (2,225 г, 4,28 ммоль) в ТГФ (60 мл). Сосуд вакуумировали, снова наполняли азотом и нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органические слои отделяли, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для C₃₁H₃₆BrFN₅O₃S⁺ (M+H)⁺: m/z=656,2; получено 656,1.

Стадия 4. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



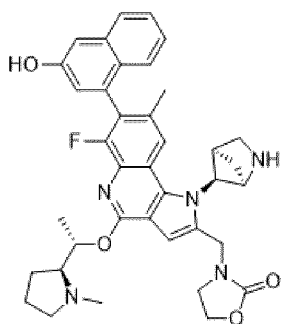
К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (1,3 г, 2,0 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли *m*-ХПБК (0,56 г, 2,51 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. По окончании реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Органические слои отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилсульфинил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата.

К раствору (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ола (1,0 г, 8,0 ммоль) в ТГФ (80 мл) при 0°C добавляли *трет*-бутоксид калия (8,0 мл, 8,0 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли полученный выше раствор промежуточного соединения в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 1 ч. Реакционную смесь погасили насыщенным NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Органические слои объединяли и концентрировали и очищали флэш-хроматографией (0-10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением указанного в заголовке соединения (0,88 г, 60% за 2 стадии). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{BrFN}_6\text{O}_4^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=737,3$; получено 737,3.

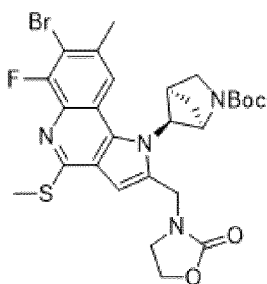
Стадия 5. 3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

К смеси (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (23,3 мг, 0,12 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9,4 мг, 8,1 мкмоль) и карбоната калия (16,9 мг, 0,12 мкмоль) добавляли раствор *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (30 мг, 41 мкмоль) в диоксане (1 мл). Добавляли воду (0,3 мл), а реакционную смесь продували N_2 и нагревали до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через тиоловый silica gel картридж и концентрировали. Остаток перемешивали в 1:1 ДХМ/ТФУ (3 мл) в течение 30 мин, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{O}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=703,3$; получено 703,3.

Пример 5: 3-((1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)метил)оксазолидин-2-он

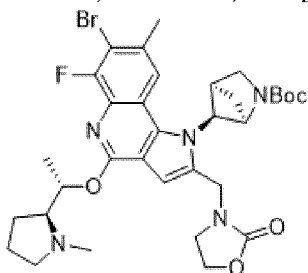


Стадия 1: трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-2-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Данное соединение получали согласно методикам, описанными в **примере 4, стадии 1-2**, используя *трет-бутил(1R,4R,5S)-5-((7-бром-8-фтор-3-иод-6-метил-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (Промежуточное соединение 7)* и 3-(проп-2-ин-1-ил)оксазолидин-2-он. ЖХМС рассчитано для $C_{27}H_{31}BrFN_4O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=605,1$; получено 605,1.

Стадия 2: трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



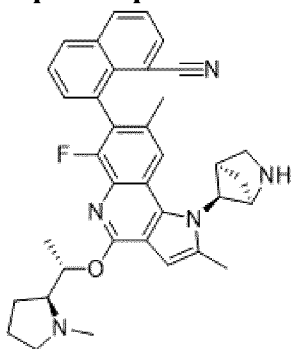
Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 4, стадии 4**, используя *трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-2-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат* вместо *трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата*. ЖХМС рассчитано для $C_{33}H_{42}BrFN_5O_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=686,2$; получено 686,1.

Стадия 3: 3-((1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-

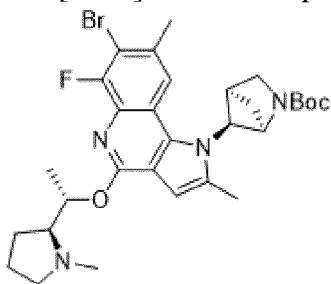
пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)метил)оксазолидин-2-он

Смесь *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (15 мг, 0,022 ммоль), 2-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (10,30 мг, 0,033 ммоль), XPhos Pd G2 (1,719 мг, 2,185 мкмоль), карбоната натрия (6,95 мг, 0,066 ммоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) продували N₂ и нагревали до 100°C в течение 0,5 ч. После охлаждения до КТ, реакцию смесь разбавляли ДХМ, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Остаток перемешивали в 1:1 ДХМ/ТФУ (3 мл) в течение 30 мин, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХМС рассчитано для C₃₈H₄₁FN₅O₄ (M+H)⁺: m/z=650,3; получено 650,3

Пример 6: **8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-2,8-диметил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил**



Стадия 1: *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-6-фтор-2,8-диметил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



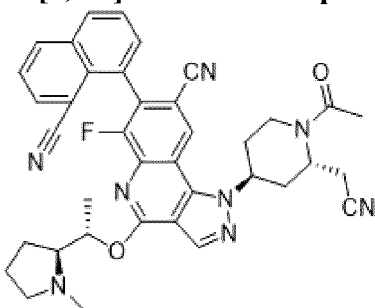
Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 2**, исходя из *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-8-фтор-3-иод-6-метил-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (**Промежуточное соединение 6**). ЖХМС рассчитано для C₃₀H₃₉BrFN₄O₃ (M+H)⁺: m/z=601,2; получено 601,1.

Стадия 2: **8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-2,8-диметил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил**

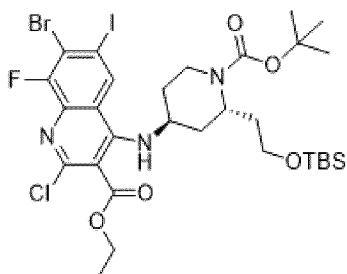
Смесь *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-6-фтор-2,8-диметил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-

метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (15 мг, 0,025 ммоль), 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрила (10,44 мг, 0,037 ммоль), XPhos Pd G2 (1,962 мг, 2,494 мкмоль), карбоната натрия (7,93 мг, 0,075 ммоль), диоксана (1 мл) и воды (0,2 мл) продували N₂ и нагревали до 100°C в течение 0,5 ч. После охлаждения до КТ, реакционную смесь разбавляли ДХМ, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Остаток перемешивали в 1:1 ДХМ/ТФУ (3 мл) в течение 30 мин, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХМС рассчитано для C₃₆H₃₇FN₅O (M+H)⁺: m/z =574,3; получено 574,2.

Пример 7. 1-((2*S*,4*S*)-1-Ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-7-(8-цианонафталин-1-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-8-карбонитрил



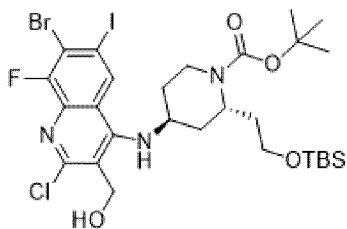
Стадия 1. этил-7-бром-4-(((2*S*,4*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2-хлор-8-фтор-6-йодохинолин-3-карбоксилат



К раствору этил-7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодохинолин-3-карбоксилата (**Промежуточное соединение 8**, 10,0 г, 20,3 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-амино-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат (**Промежуточное соединение 9**, 10,9 г, 30,4 ммоль) и DIEA (7,09 мл, 40,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли этилацетат и воду. Органический слой промывали водой (2х) и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюируя 0%-100% этилацетата в гексанах) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для C₃₀H₄₄BrClFIN₃O₅Si (M+H)⁺: m/z=814,1, 816,1; получено 814,0, 816,0.

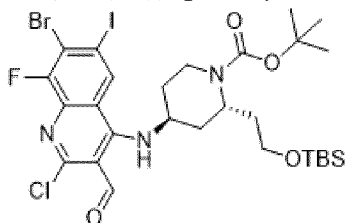
Стадия 2. трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-((7-бром-2-хлор-8-фтор-3-(гидроксиметил)-6-йодохинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-

карбоксилат



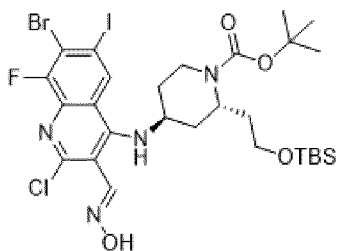
К раствору этил-7-бром-4-(((2S,4S)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2-хлор-8-фтор-6-йодохинолин-3-карбоксилата (16,2 г, 19,9 ммоль) в толуоле (100 мл) при -0°C добавляли 1,0 М DIBAL-H в ДХМ (60 мл, 60 ммоль). Полученную смесь медленно нагревали до КТ и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Полученную смесь гасили метанолом (8,04 мл, 199 ммоль). Водный раствор сегнетовой соли (приготовленный из 88 г (6 масс.) сегнетовой соли и 200 мл воды) добавляли в раствор при КТ, а полученную смесь перемешивали в течение ночи. Двухфазную смесь разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество использовали как есть. ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{BrClFIN}_3\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=772,1, 774,1$; получено 772,1, 774,1.

Стадия 3. *трет*-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2-хлор-8-фтор-3-формил-6-йодохинолин-4-ил)амино)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



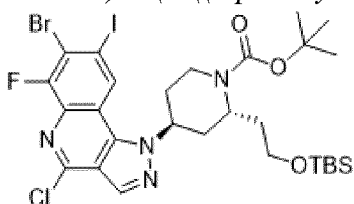
К раствору *трет*-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2-хлор-8-фтор-3-(гидроксиметил)-6-йодохинолин-4-ил)амино)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (17 г, 22 ммоль) в ДХМ (100 мл) медленно добавляли раствор DMP (14 г, 33 ммоль) в ДХМ (100 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, гасили насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические экстракты сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{BrClFIN}_3\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=770,1, 772,1$; получено 770,0, 772,1.

Стадия 4. *трет*-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2-хлор-8-фтор-3-((*E*)-гидроксиимино)метил)-6-йодохинолин-4-ил)амино)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



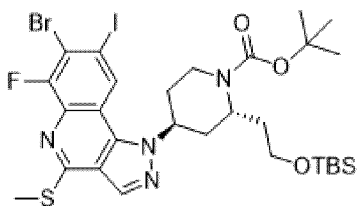
К смеси *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-((7-бром-2-хлор-8-фтор-3-формил-6-йодхинолин-4-ил)амино)-2-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (16,0 г, 20,8 ммоль) и гидросиламина гидрохлорида (4,33 г, 62,3 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли пиридин (10,1 мл, 125 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток разбавляли EtOAc и водой, а слои отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc:ДХМ) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для C₂₈H₄₁BrClFIN₄O₄Si (M+H)⁺: m/z=785,1, 787,1; найдено 785,1, 787,0.

Стадия 5. tert-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-4-хлор-6-фтор-8-йод-1*H*-тиразоло[4,3-*s*]хинолин-1-ил)-2-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору (*tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-((7-бром-2-хлор-8-фтор-3-((*E*)-гидроксиимино)метил)-6-йодхинолин-4-ил)амино)-2-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (6,7g, 8,5 ммоль) и 2-аминопиридина (1,61 г, 17,1 ммоль)) в ДХМ (60 мл) добавляли Ms-Cl (1,33 мл, 17,1 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь медленно нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для C₂₈H₃₉BrClFIN₄O₃Si (M+H)⁺: m/z=767,1, 769,1; получено 767,1, 769,1.

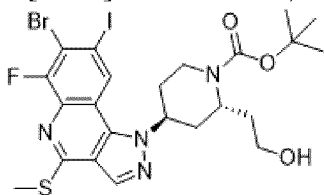
Стадия 6. tert-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-йод-4-(метилтио)-1*H*-тиразоло[4,3-*s*]хинолин-1-ил)-2-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



Тиометоксид натрия (1,92 г, 27,3 ммоль) добавляли к смеси *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-

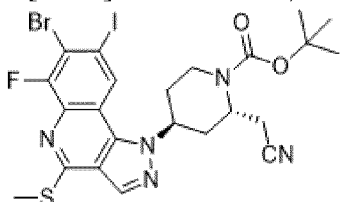
бром-4-хлор-6-фтор-8-йод-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат (7,0 г, 9,1 ммоль) в MeOH (45,6 мл)/ ДХМ (45,6 мл), а затем перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь разбавляли нас. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для C₂₉H₄₂BrFIN₄O₃SSi (M+H)⁺: m/z=779,1, 781,1; получено 779,1, 781,1.

*Стадия 7. трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-йод-4-(метилтио)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат*



К раствору *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-йод-4-(метилтио)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (7,5 г, 9,6 ммоль) в ТГФ (95 мл) добавляли 1,0 М TBAF в ТГФ (11,5 мл, 11,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения до КТ, реакцию смесь разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество использовали как есть. ЖХМС рассчитано для C₂₃H₂₈BrFIN₄O₃S (M+H)⁺: m/z=665,0, 667,0; получено 664,9, 666,9.

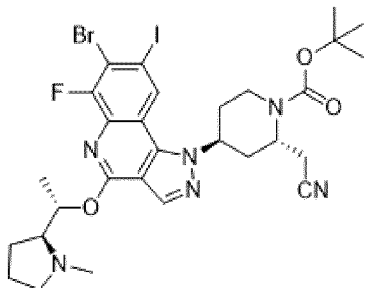
*Стадия 8. трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-йод-4-(метилтио)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат*



К раствору *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-йод-4-(метилтио)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (5,50 г, 8,27 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли раствор периодинана Десса-Мартина (5,26 г, 12,4 ммоль) в ДХМ (50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. В реакцию колбу добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и перемешивали в течение 10 мин. Органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в ТГФ (100 мл) и в реакцию колбу добавляли гидроксид аммония (18,6 мл, 134 ммоль) с последующим добавлением йода (2,14 г, 8,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционный раствор гасили насыщ. раствором Na₂S₂O₃. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-100% EtOAc:ДХМ) с

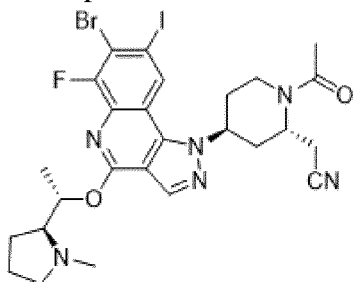
получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{25}BrFIN_5O_2S$ (M+H)⁺: m/z=660,0, 662,0; получено 660,0, 662,0.

Стадия 9. трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-иодо-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-иод-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 0,197 ммоль) в EtOAc (2 мл) при 0°C добавляли *m*-ХПБК (67,9 мг, 0,295 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором $Na_2S_2O_3$, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, соевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный раствор растворяли в ТГФ (2 мл) и добавляли отдельно приготовленный раствор LiHMDS (455 мкл, 0,455 ммоль), (S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ола (58,8 мг, 0,455 ммоль) в ТГФ (2 мл) (30 мин перемешивания). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты сушили и концентрировали, а неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХМС рассчитано для $C_{29}H_{36}BrFIN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=741,1, 743,1; получено 741,3, 743,3.

Стадия 10. 2-((2S,4S)-1-ацетил-4-(7-бром-6-фтор-8-иод-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



К раствору *трет*-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-иод-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,202 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl (4M в диоксане) (0,5 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч и концентрировали. К остатку, растворенному в ДХМ (1 мл), добавляли DIEA (720 мкл, 4,13 ммоль) Полученную смесь охладили до 0 °С, а затем по каплям добавляли

ацетилхлорид (1М в ДХМ) (413 мкл, 0,413 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°С в течение 20 мин и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография (0-20% MeOH:ДХМ) дает указанное в заголовке соединение. ЖХМС рассчитано для $C_{26}H_{30}BrFIN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z=683,1, 685,1; получено 683,3, 685,2.

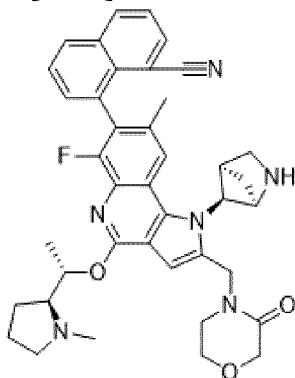
Стадия 11. 1-((2S,4S)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-7-(8-цианоафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пироло[4,3-с]хинолин-8-карбонитрил

Раствор 2-((2S,4S)-1-ацетил-4-(7-бром-6-фтор-8-иод-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пироло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила (38 мг, 0,055 ммоль), Zn(CN)₂ (5,4 мг, 0,046 ммоль), Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (7,5 мг, 9,2 мкмоль) и ацетата калия (9,0 мг, 0,092 ммоль) в DMA (1 мл) продували N₂ в течение приблизительно 2 мин, а затем перемешивали при 100°С в течение 2 ч. Полученную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические экстракты сушили и концентрировали. К остатку добавляли 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрил (26 мг, 0,092 ммоль), SPhos Pd G4 (7,3 мг, 9,2 мкмоль), K₃PO₄ (29,3 мг, 0,138 ммоль) и диоксан (1 мл)/ воду (0,2 мл). Полученную смесь продували N₂ в течение приблизительно 2 мин. перемешивали при 100°С в течение 2 ч. Полученную смесь фильтровали через тиокартридж и очищали, используя препаративную ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин), с получением желаемого продукта в виде двух пиков.

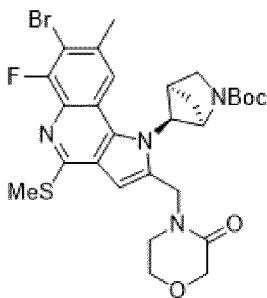
Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{38}H_{36}FN_8O_2$ (M+H)⁺: m/z=655,3; получено 655,3.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для $C_{38}H_{36}FN_8O_2$ (M+H)⁺: m/z=655,3; получено 655,3.

Пример 8: 8-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1H-пироло[3,2-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

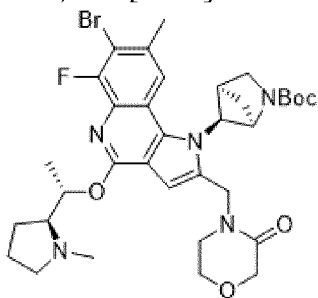


Стадия 1: трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1H-пироло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Данное соединение получали согласно методикам, описанными в **примере 4, стадии 1-2**, используя *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-8-фтор-3-иод-6-метил-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (**Промежуточное соединение 7**) и 4-(проп-2-ин-1-ил)морфолин-3-он. ЖХМС рассчитано для $C_{28}H_{33}BrFN_4O_4S$ (M+H)⁺: m/z=619,1; получено 619,1.

Стадия 2: *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 4, стадии 4**, используя *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для $C_{34}H_{44}BrFN_5O_5$ (M+H)⁺: m/z=700,3; получено 700,2.

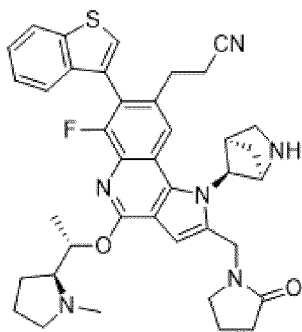
Стадия 3: 8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 6, стадии 2**, используя *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат. Получали два диастереомера.

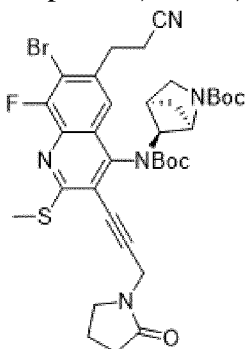
Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{40}H_{42}FN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=673,3; получено 673,4.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{42}FN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=673,3; получено 673,4.

Пример 9: 3-(7-(Бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

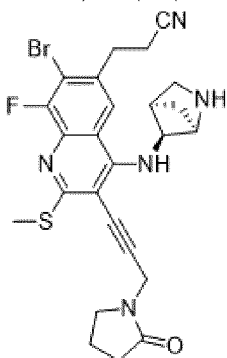


Стадия 1: *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-3-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



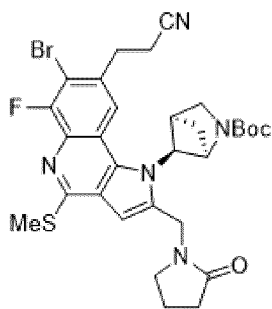
Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 4, стадии 1**, используя *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (**Промежуточное соединение 2**) в качестве исходного материала и 1-(проп-2-ин-1-ил)пирролидин-2-он вместо метилпент-4-иноата. ЖХМС рассчитано для $C_{35}H_{42}BrFN_5O_5S$ ($M+H$)⁺: $m/z=742,2, 744,2$; получено 742,2, 744,2.

Стадия 2: 3-(4-(((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)амино)-7-бром-8-фтор-2-(метилтио)-3-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)хинолин-6-ил)пропаннитрил



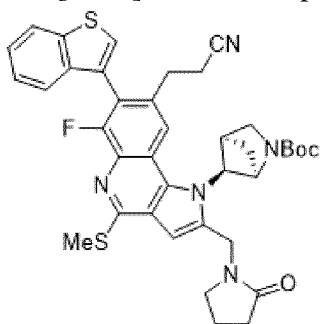
Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 1, стадии 2**. ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{26}BrFN_5OS$ ($M+H$)⁺: $m/z=542,1, 544,1$; получено 542,1, 544,1.

Стадия 3: *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 1, стадии 3**. ЖХМС рассчитано для $C_{30}H_{34}BrFN_5O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=642,2, 644,2$; получено 642,2, 644,2.

Стадия 4: трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(7-(бензо[b]тиофен-3-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



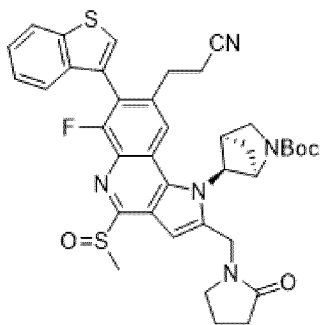
Образец *tert*-бутил-(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (200 мг, 0,311 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,5 мл) и воде (0,6 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Раствор обрабатывали K_2CO_3 (129 мг, 0,934 ммоль) и бензо[b]тиофен-3-илбороновой кислотой (139 мг, 0,778 ммоль). Раствор дегазировали барботированием азота и обработкой ультразвуком в течение 5 минут. Наконец, раствор обрабатывали Pd XPhos G2 (37 мг, 0,047 ммоль) и перемешивали при 65 °С.

Через 90 мин ЖХМС показала полное превращение в продукт. Реакционную смесь охлаждали до КТ, гасили насыщ. водн. NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Слои отделяли, а водный слой экстрагировали дополнительной порцией EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали в вакууме.

Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией (0-100% EtOAc/гексаны) с получением *tert*-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-(бензо[b]тиофен-3-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (213 мг, 0,306 ммоль, выход 98%).

ЖХМС рассчитано для $C_{38}H_{39}FN_5O_3S_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=696,3$; получено 696,3.

Стадия 5: трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(7-(бензо[b]тиофен-3-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилсульфинил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Образец *tert*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (100 мг, 0,144 ммоль) растворяли в ДХМ (1,4 мл) и перемешивали при 0 °С. Раствор обрабатывали *m*-ХПБК (35 мг, 75% масс./масс., 0,15 ммоль).

Через 45 минут ЖХМС показала полное превращение в желаемый продукт с некоторым сверхокислением до соответствующего сульфона. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NaHCO₃ и разбавляли ДХМ. Слои отделяли, а водный слой экстрагировали дополнительной порцией ДХМ. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением *tert*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилсульфинил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (97 мг, 0,136 ммоль, выход 95%).

ЖХМС рассчитано для C₃₈H₃₉FN₅O₄S₂ (M+H)⁺: m/z=712,2; получено 712,3.

*Стадия 6: 3-(7-(Бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил*

Образец *tert*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилсульфинил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (20 мг, 0,028 ммоль) суспендировали в толуоле и обрабатывали (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-олом (7 мг, 0,056 ммоль). Смесь концентрировали *в вакууме* и подвергли азеотропной перегонке с толуолом еще два раза. После этого колбу снова наполнили газообразным азотом. Остаток растворяли в безводном ТГФ (0,3 мл). Наконец, по каплям добавляли *tert*-бутоксид калия (73,0 мкл, 0,037 ммоль) (1М в ТГФ), а раствор перемешивали при 22 °С.

Через 15 минут ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NH₄Cl и разбавляли ДХМ. Слои отделяли, а водный слой экстрагировали дополнительной порцией ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*.

ЖХМС рассчитано для C₄₄H₅₀FN₆O₄S (M+H)⁺: m/z=777,4; получено 777,4.

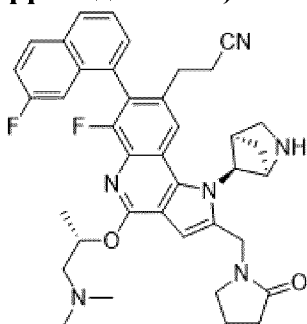
Неочищенный промежуточный продукт растворяли в ДХМ (0,5 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут, в этот момент ЖХМС показала полное превращение в желаемый продукт.

Раствор концентрировали *в вакууме*, затем очищали ВЭЖХ (метод pH=2) с получением 3-(7-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила в виде двух диастереомеров (Пик 1: 1,4 мг, 2,1 мкмоль, выход 7%; Пик 2: 2,5 мг, 3,7 мкмоль, выход 13%).

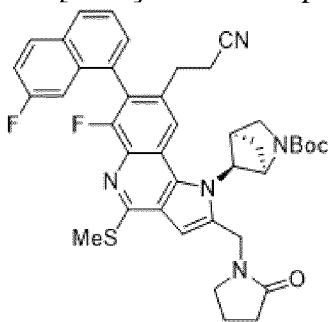
Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{42}FN_6O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=677,3$; получено 677,3.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{42}FN_6O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=677,3$; получено 677,4.

Пример 10: 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-(((*S*)-1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

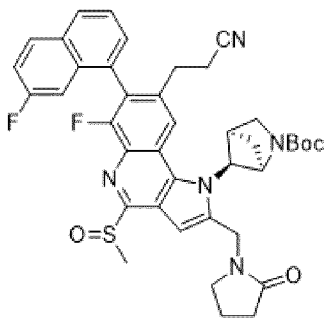


Стадия 1: трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(метилтио)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 9, стадии 4**, используя 2-(7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (**Промежуточное соединение 10**) вместо бензо[*b*]тиофен-3-илбороновой кислоты. ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{40}F_2N_5O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=708,3$; получено 708,3.

Стадия 2: трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(метилсульфинил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 9, стадии 5**, используя *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(метилсульфинил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат в качестве исходного материала. ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{40}F_2N_5O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=724,3$; найдено 724,3.

Стадия 3: 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-(((*S*)-1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 9, стадии 6**, используя *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(метилсульфинил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат в качестве исходного материала и (*S*)-1-(диметиламино)пропан-2-ол вместо (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ола. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде четырех диастереомеров.

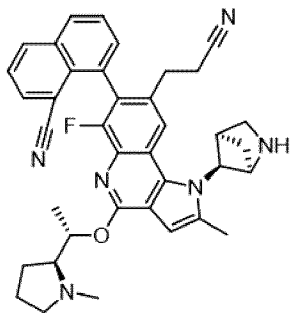
Диастереомер 1. Пик 1 (1,1 мг, 1,7 мкмоль, выход 6%). ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{41}F_2N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=663,3$; получено 663,4.

Диастереомер 2. Пик 2 (1,7 мг, 2,6 мкмоль, выход 9%). ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{41}F_2N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=663,3$; получено 663,4.

Диастереомер 3. Пик 3 (0,9 мг, 1,4 мкмоль, выход 5%). ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{41}F_2N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=663,3$; получено 663,3.

Диастереомер 4. Пик 4 (1,4 мг, 2,1 мкмоль, выход 8%). ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{41}F_2N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=663,3$; получено 663,4.

Пример 11: 8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-(((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил



К смеси 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрила (84 мг,

0,30 ммоль), Pd(amphos)Cl₂ (14 мг, 0,02 ммоль), *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (129 мг, 0,20 ммоль) (**Пример 2, Стадия 1**) и фосфата калия (128 мг, 0,60 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (0,81 мл) и воду (0,20 мл). В реакционную смесь барботировали N₂ и нагревали до 100°C в течение 1 ч.

По завершении реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Слои отделяли, а водный слой экстрагировали дополнительной порцией EtOAc. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали *в вакууме*. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(8-цианофталин-1-ил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат выделяли с помощью флэш-колоночной хроматографии, элюируя 0-30% MeOH/ДХМ. Дальнейшая очистка препаративной ВЭЖХ (рН 10) дала Вос-защищенный продукт в виде двух пиков.

Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для C₄₃H₄₆FN₆O₃ (M+H)⁺: m/z=713,4; получено 713,4.

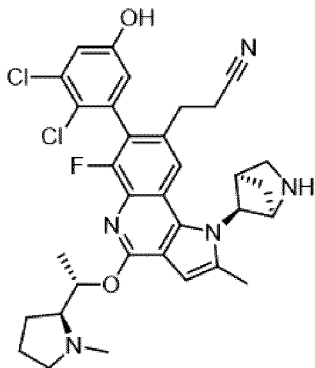
Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для C₄₃H₄₆FN₆O₃ (M+H)⁺: m/z=713,4; получено 713,4.

После концентрирования *в вакууме*, остаток каждого пика индивидуально перемешивали в 2:1 ДХМ/ТФУ (3 мл) в течение 30 мин, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2). Указанное в заголовке соединение выделяли в виде двух диастереомеров.

Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для C₃₈H₃₈FN₆O (M+H)⁺: m/z=613,3; получено 613,6.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для C₃₈H₃₈FN₆O (M+H)⁺: m/z=613,3; получено 613,6.

Пример 12: 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил



Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 2, стадии 2**, используя 2-(2,3-дихлор-5-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (**Промежуточное соединение 11**) вместо *трет*-бутил-5,7-дифтор-3-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индол-1-карбоксилата. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде четырех диастереомеров.

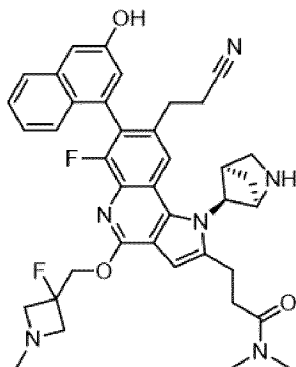
Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для $C_{33}H_{35}Cl_2FN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=622,2$, 624,2; получено 622,2, 624,2.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для $C_{33}H_{35}Cl_2FN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=622,2$, 624,2; получено 622,2, 624,2.

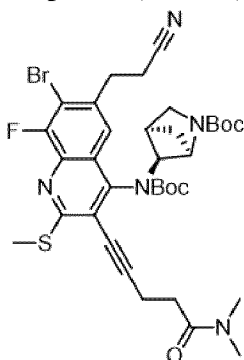
Диастереомер 3. Пик 3. ЖХМС рассчитано для $C_{33}H_{35}Cl_2FN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=622,2$, 624,2; получено 622,2, 624,2.

Диастереомер 4. Пик 4. ЖХМС рассчитано для $C_{33}H_{35}Cl_2FN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=622,2$, 624,2; получено 622,2, 624,1.

Пример 13: 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-*N*, *N*-диметилпропанамида



*Стадия 1. трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-3-(5-(диметиламино)-5-оксопент-1-ин-1-ил)-8-фтор-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*

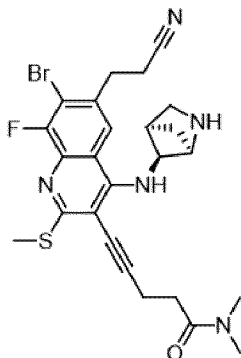


Реакционную смесь *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (6,2 г, 8,33 ммоль) (**Промежуточное соединение 2**), *N*, *N*-диметилпент-4-инамида (5,2 г, 41,7 ммоль) (**Промежуточное соединение 12**), хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (1,2 г, 1,67 ммоль), CuI (2,4 г, 12,5 ммоль) и ТЕА (23 мл, 167 ммоль) в ДМФА (42 мл) продували N_2 и нагревали при 95°C в течение 1 ч.

После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в раствор 5% LiCl в воде. Водный слой экстрагировали EtOAc,

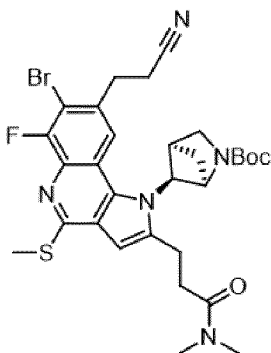
промывали солевым раствором, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией (0-20% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (3,7 г, выход 60%). ЖХМС рассчитано для $C_{35}H_{44}BrFN_5O_5S$ (M+H)⁺: m/z=744,2, 746,2; получено 744,3, 746,3.

Стадия 2. 5-(4-(((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)амино)-7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)хинолин-3-ил)-N, N-диметилпент-4-инамид



Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 1, стадии 2** *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-3-(5-(диметиламино)-5-оксопент-1-ин-1-ил)-8-фтор-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат заменяя *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-3-(проп-1-ин-1-ил)хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилатом в качестве исходного материала. ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{28}BrFN_5OS$ (M+H)⁺: m/z=544,1, 546,1; найдено 544,1, 546,1.

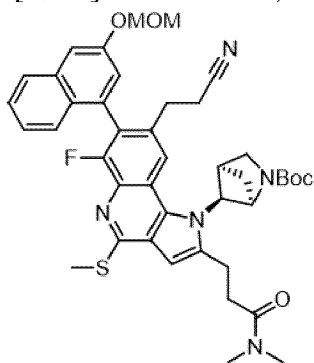
Стадия 3. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 1, стадии 3** 5-(4-(((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)амино)-7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)хинолин-3-ил)-N, N-диметилпент-4-инамид заменяя 3-(4-(((1R,4R,5R)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)амино)-7-бром-8-фтор-2-(метилтио)-3-(проп-1-ин-1-ил)хинолин-6-ил)пропаннитрилом в качестве исходного материала. ЖХМС рассчитано для $C_{30}H_{36}BrFN_5O_3S$ (M+H)⁺: m/z=644,2, 646,2; найдено 644,1, 646,1.

Стадия 4. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-2-(3-(диметиламино)-3-

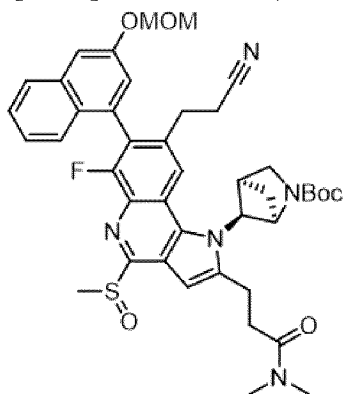
оксопропил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (3,6 г, 5,60 ммоль), 2-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,6 г, 8,40 ммоль) (**Промежуточное соединение 13**), XPhos Pd G2 (220 мг, 0,28 ммоль) и карбоната натрия (1,78 г, 16,8 ммоль) в 1,4-диоксане (31 мл) и воде (6,2 мл) продували N₂ и нагревали до 100°C в течение 1 ч.

После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой промывали солевым раствором, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией (0-20% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (2,7 г, выход 63%). ЖХМС рассчитано для C₄₂H₄₇FN₅O₅S (M+H)⁺: m/z=752,3; получено 752,2.

Стадия 5. трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(метилсульфинил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 9, стадии 5**, с *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилатом, заменяя *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат в

качестве исходного материала. ЖХМС рассчитано для $C_{42}H_{47}FN_5O_6S$ $(M+H)^+$: $m/z=768,3$; найдено 768,5.

Стадия 6. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-*N*, *N*-диметилпропанамид

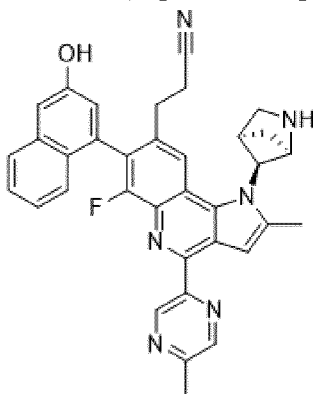
К раствору (3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метанола (11 мкл, 0,10 ммоль) в ТГФ (0,50 мл) при 0°C добавляли *трет*-бутоксид калия (1М/ТГФ, 0,08 мл, 0,08 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли раствор *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-(метилсульфинил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (40 мг, 0,052 ммоль) в ТГФ (0,50 мл), а реакционную смесь нагревали до комнатной температуры.

Через 30 минут полное превращение исходного материала подтверждали методом ЖХМС, а реакционную смесь охлаждали до 0 °С. К раствору медленно добавляли HCl (4М/1,4-диоксан, 0,39 мл, 1,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин перед нагреванием до 50 °С. После 1 часа перемешивания с помощью ЖХМС наблюдали полное снятие защиты, а желаемый продукт выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (рН 2). Указанное в заголовке соединение выделяли в виде двух диастереомеров.

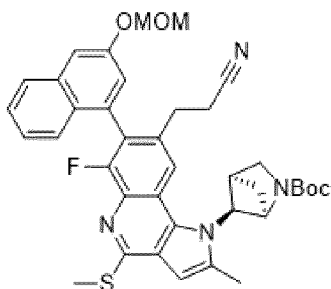
Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{41}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=679,3$; получено 679,3.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{41}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=679,3$; получено 679,3.

Пример 14: 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-метил-4-(5-метилпиразин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил



Стадия 1. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-метил-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 13, стадии 4** *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилатом (**Пример 1, Стадия 3**) заменяя *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат в качестве исходного материала. ЖХМС рассчитано для $C_{38}H_{40}FN_4O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=667,3$; найдено 667,2.

*Стадия 2. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-метил-4-(5-метилпиразин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил*

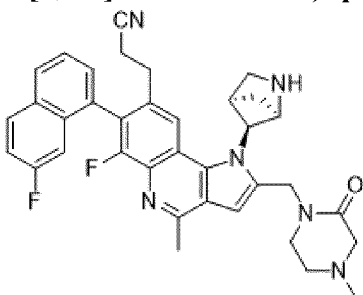
К смеси *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-метил-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (17 мг, 0,025 ммоль), (5-метилпиразин-2-ил)бороновой кислоты (8,79 мг, 0,064 ммоль, тетракис(трифенилфосфин)-палладия(0) (5,89 мг, 5,10 мкмоль),

Добавляли 3-метилсалицилат меди(1) (19,70 мг, 0,092 ммоль), диоксан (1,0 мл). Реакционную смесь продували N_2 и нагревали до 120°C в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали через тиоловый silicaгел картридж и концентрировали. Остаток перемешивали в 1:1 ДХМ/ТФУ (3 мл) в течение 30 мин, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2). Указанное в заголовке соединение выделяли в виде двух диастереомеров.

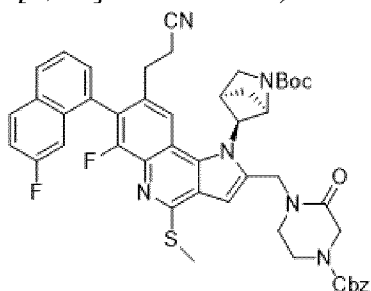
Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для $C_{35}H_{30}FN_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=569,2$; получено 569,3.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для $C_{35}H_{30}FN_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=569,2$; получено 569,3.

Пример 15: 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-метил-2-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

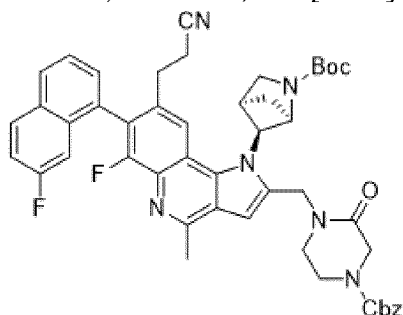


Стадия 1: трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(2-((4-((бензилокси)карбонил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



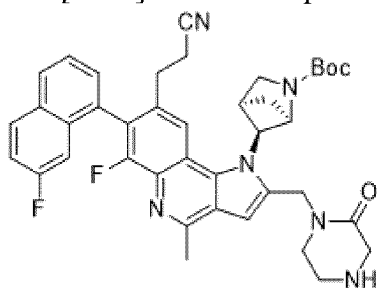
Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 10, стадии 1**, используя бензил-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилат вместо 1-(проп-2-ин-1-ил)пирролидин-2-она. ЖХМС рассчитано для $C_{48}H_{47}F_2N_6O_5S$ (M+H)⁺: m/z=857,3; получено 857,3.

Стадия 2: трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(2-((4-((бензилокси)карбонил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 14, стадии 2**, используя триметилбороксин вместо (5-метилпиперазин-2-ил)бороновой кислоты. ЖХМС рассчитано для $C_{48}H_{47}F_2N_6O_5$ (M+H)⁺: m/z=825,4; получено 825,4.

Стадия 3: трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-метил-2-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



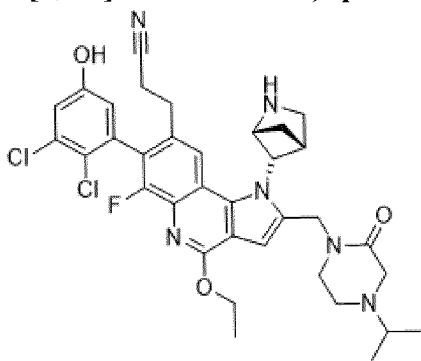
Смесь *tert*-бутил(1R,4R,5S)-5-(2-((4-((бензилокси)карбонил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (0,243 г, 0,294 ммоль) и Pd(OH)₂ (150 мг) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере H₂ при КТ в течение 6 ч.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{41}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=691,3; получено 691,3.

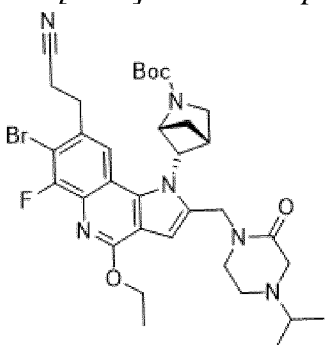
Стадия 4: 3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-метил-2-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-8-ил)пропаннитрил

Раствор *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-метил-2-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (30 мг, 0,043 ммоль), раствор формальдегида (0,1 мл, 37% масс. в H₂O), 0,1 мл AcOH и цианоборогидрид натрия (13,65 мг, 0,217 ммоль) в MeOH (2 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток перемешивали в 1:1 ДХМ/ТФУ (3 мл) в течение 30 мин, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{36}H_{35}F_2N_6O$ (M+H)⁺: m/z=605,3; получено 605,5.

Пример 16: 3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-4-этокси-6-фтор-2-((4-изопропил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-8-ил)пропаннитрил



Стадия 1: *трет*-Бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-4-этокси-6-фтор-2-((4-изопропил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



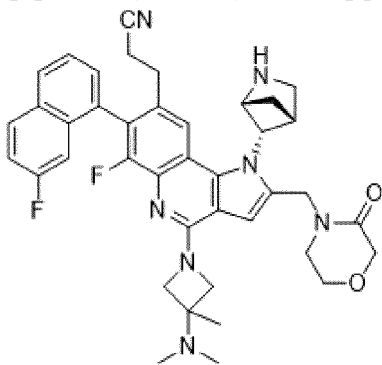
Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 4**, **стадии 2**, используя 4-изопропил-1-(проп-2-ин-1-ил)пиперазин-2-он (**Промежуточное соединение 15**) и *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-((7-Бром-6-(2-цианоэтил)-2-этокси-8-фтор-3-иодхинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (**Промежуточное соединение 16**)

вместо метилпент-4-иноата и *трет*-бутил(1*R*,4*R*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата. ЖХМС рассчитано для $C_{34}H_{43}BrFN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z=697,2; получено 697,2.

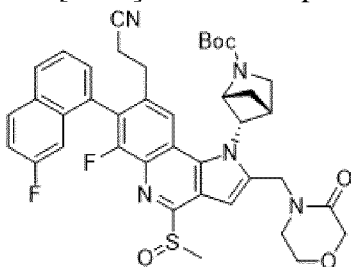
Стадия 2: 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-4-этокси-6-фтор-2-((4-изопропил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 12**, используя *трет*-бутил-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-4-этокси-6-фтор-2-((4-изопропил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для $C_{35}H_{38}Cl_2FN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=679,2; получено 679,5.

Пример 17: 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил



Стадия 1: *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(метилсульфинил)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



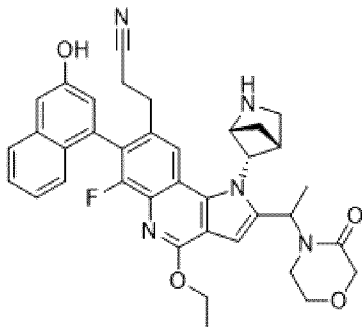
Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 10**, **стадии 2**, используя 4-(проп-2-ин-1-ил)морфолин-3-он вместо 1-(проп-2-ин-1-ил)пирролидин-2-она. ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{40}F_2N_5O_5S$ (M+H)⁺: m/z=740,3; получено 740,3.

Стадия 2: 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

Раствор *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(метилсульфинил)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (25 мг, 0,034 ммоль), *N,N*,3-триметилазетидин-3-амин дигидрохлорида (25,3 мг, 0,135 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (29,5 мкл,

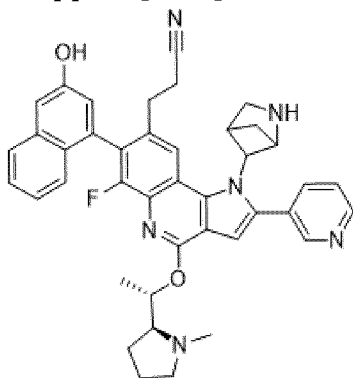
0,169 ммоль) в NMP (1 мл) перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток перемешивали в 1:1 ДХМ/ТФУ (3 мл) в течение 30 мин, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{42}F_2N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z=690,3; получено 690,4.

Пример 18: 3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-8-ил)пропаннитрил

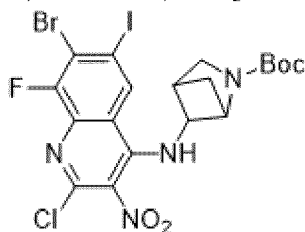


Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 4, стадии 2**, используя 4-(бут-3-ин-2-ил)морфолин-3-он (**Промежуточное соединение 14**) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ол вместо 4-изопропил-1-(проп-2-ин-1-ил)пиперазин-2-она и 2-(2,3-дихлор-5-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. Соединение выделяли в виде смеси диастереомеров. ЖХМС рассчитано для $C_{37}H_{37}FN_5O_4$ (M+H)⁺: m/z=634,3; получено 634,3.

Пример 19: 3-(1-((эндо)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-(пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-8-ил)пропаннитрил



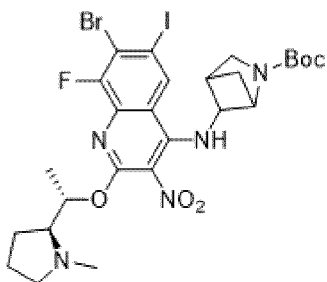
Стадия 1: трет-Бутил(эндо)-5-((7-бром-2-хлор-8-фтор-6-иод-3-нитрохинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-иод-3-нитрохинолина (15 г, 32,5 ммоль,

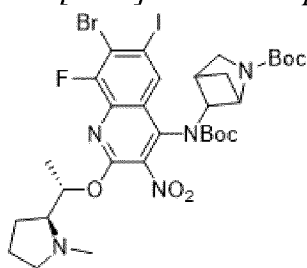
Промежуточное соединение 1) и *трет*-бутил(эндо)-5-амино-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (6,76 г, 34,1 ммоль) в MeCN (325 мл) добавляли основание Хунига (6,80 мл, 39,0 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. Добавляли ледяную крошку и воду (100 мл), а суспензию перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе в вакууме в течение ночи с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для C₁₉H₁₉BrClFIN₄O₄ (M+H)⁺: m/z=626,9; получено 626,9.

Стадия 2: *трет*-Бутил(эндо)-5-((7-бром-8-фтор-6-иод-2-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-3-нитрохиолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



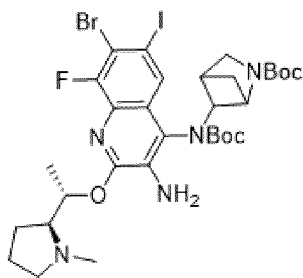
Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 2, стадии 1**, применяя *трет*-бутил (эндо)-5-((7-бром-2-хлор-8-фтор-6-иод-3-нитрохиолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат вместо *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-(метилсульфонил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хиолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата. ЖХМС рассчитано для C₂₆H₃₃BrFIN₅O₅ (M+H)⁺: m/z=720,1; получено 720,0.

Стадия 3: *трет*-Бутил(эндо)-5-((7-бром-8-фтор-6-иод-2-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-3-нитрохиолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



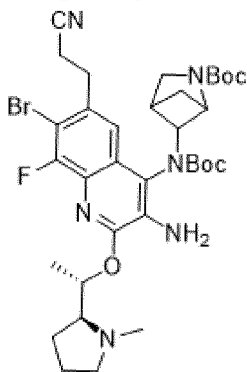
Данное соединение получали согласно методике, описанной в синтезе **промежуточного соединения 2, стадии 2**, применяя *трет*-бутил(эндо)-5-((7-бром-8-фтор-6-иод-2-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-3-нитрохиолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат вместо *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-8-фтор-6-иод-2-(метилтио)-3-нитрохиолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата. ЖХМС рассчитано для C₃₁H₄₁BrFIN₅O₇ (M+H)⁺: m/z=820,1; получено 820,1.

Стадия 4: *трет*-Бутил(эндо)-5-((3-амино-7-бром-8-фтор-6-иод-2-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)хиолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



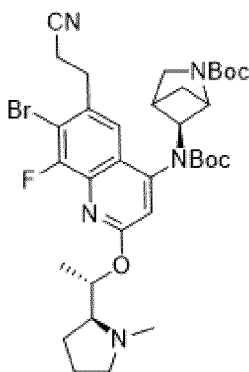
Данное соединение получали согласно методике, описанной в синтезе **промежуточного соединения 2, стадии 3**, применяя *трет*-бутил(эндо)-5-((7-бром-8-фтор-6-иод-2-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-3-нитрохинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат вместо *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-8-фтор-6-иод-2-(метилтио)-3-нитрохинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата. ЖХМС рассчитано для $C_{31}H_{43}BrFIN_5O_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=790,2$; получено 790,0.

Стадия 5: трет-Бутил(эндо)-5-((3-амино-7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



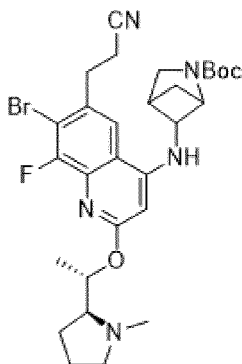
Данное соединение получали согласно методике, описанной в синтезе **промежуточного соединения 2, стадии 4**, применяя *трет*-бутил(эндо)-5-((3-амино-7-бром-8-фтор-6-иод-2-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат вместо *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((3-амино-7-бром-8-фтор-6-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата. ЖХМС рассчитано для $C_{34}H_{47}BrFN_6O_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=717,3$; получено 717,2.

Стадия 6: трет-Бутил(эндо)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



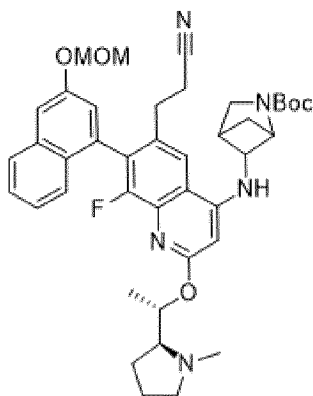
К смеси *tert*-бутил(*эндо*)-5-((3-амино-7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокс)хинолин-4-ил)(*tert*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (1,82 г, 2,54 ммоль) в уксусной кислоте (19 мл) и воде (7 мл) при 0°C добавляли *t*-BuONO (1,5 мл, 12,7 ммоль) по каплям в течение 5 минут для контроля выделения пузырьков газа. После добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (100 мл) и EtOAc (100 мл), а слои отделяли. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Продукт использовали без очистки. ЖХМС рассчитано для C₃₄H₄₆BrFN₅O₅⁺ (M+H)⁺: m/z=702,3; получено 702,3.

Стадия 7: tert-Бутил(*эндо*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокс)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



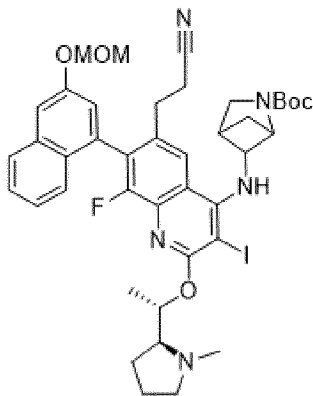
Данное соединение получали согласно методике, описанной в синтезе **промежуточного соединения 5**, применяя *tert*-бутил(*эндо*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокс)хинолин-4-ил)(*tert*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат вместо *tert*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(*tert*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата. ЖХМС рассчитано для C₂₉H₃₈BrFN₅O₃⁺ (M+H)⁺: m/z=602,2; получено 602,3.

Стадия 8: tert-Бутил(*эндо*)-5-((6-(2-цианоэтил)-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокс)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил(*эндо*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (770 мг, 1,28 ммоль), 2-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (422 мг, 1,34 ммоль) (**Промежуточное соединение 13**), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (148 мг, 0,13 ммоль) и карбоната натрия (406 мг, 3,83 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) и воде (1,7 мл) продували N_2 и нагревали до $80^\circ C$ в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой промывали солевым раствором, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (397 мг, выход 44%). ЖХМС рассчитано для $C_{41}H_{49}FN_5O_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=710,4$; получено 710,4.

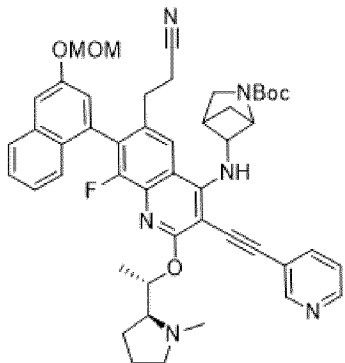
Стадия 9: *трет*-Бутил(*эндо*)-5-((6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(*эндо*)-5-((6-(2-цианоэтил)-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (397 мг, 0,559 ммоль) в ДХМ (7,99 мл) добавляли трифторацетат серебра (185 мг, 0,839 ммоль), а смесь охлаждали до $0^\circ C$. Добавляли монохлорид иода (559 мкл, 0,559 ммоль), а реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин при $0^\circ C$. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия и экстрагировали EtOAc. Слои отделяли, а органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (0-5% MeOH/ДХМ) с получением указанного в

заголовке соединения (233,5 мг, 0,279 ммоль, выход 50,0%). ЖХМС рассчитано для $C_{41}H_{48}FN_5O_5$ (M+H)⁺: m/z=836,3; получено 836,2.

Стадия 10: трет-Бутил(эндо)-5-((6-(2-цианоэтил)-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-3-(тиридин-3-илэтинил)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

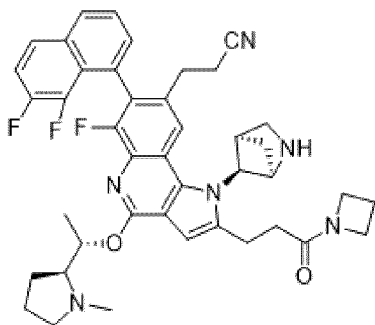


Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 13, стадии 1**, используя *трет*-бутил(эндо)-5-((6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат и 3-этинилпиридин вместо *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата и *N*, *N*-диметилпент-4-инамида, соответственно. ЖХМС рассчитано для $C_{48}H_{52}FN_6O_5$ (M+H)⁺: m/z=811,4; получено 811,3.

*Стадия 11: 3-(1-((эндо)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-(тиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил*

В реакционный сосуд *трет*-бутил(эндо)-5-((6-(2-цианоэтил)-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-3-(пиридин-3-илэтинил)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (255 мг, 0,314 ммоль) добавляли хлорид 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил-имидазол-2-илиден)золота(I) (39,1 мг, 0,063 ммоль) и гексафторантимоната серебра (324 мг, 0,943 ммоль). Сосуд вакуумировали, повторно заполняли азотом и добавляли ТГФ (6,29 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 8 ч, затем пропускали через слой тиола, и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли EtOH (2,5 мл) и 4 N HCl в диоксане (1,0 мл) и перемешивали в течение 1 ч, после чего реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия (5 мл) и распределяли между водой (50 мл) и ДХМ (50 мл). Слои отделяли, а органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (pH 2). ЖХМС рассчитано для $C_{41}H_{40}FN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z=667,3; получено 667,3.

Пример 20. 3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(7,8-дифторнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

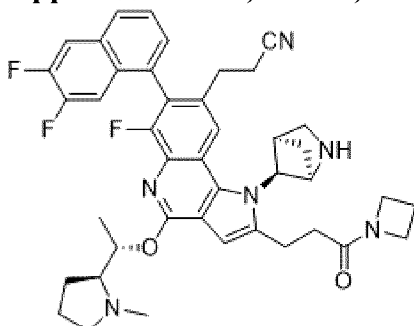


Данное соединение получали, исходя из трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (**Пример 4, Стадия 4**), следуя протоколу: В сосуде емкостью 1 драм трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (20 мг, 0,027 ммоль), 2-(7,8-дифторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (15,73 мг, 0,054 ммоль) и XPhos Pd-G4 (4,67 мг, 5,42 мкмоль) растворяли в 1 мл 4:1 диоксана/0,5М водн. K_3PO_4 на открытом воздухе. Головное пространство сосуда продували азотом, а смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. В это время смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин), с выходом двух пиков, которые объединяли и лиофилизировали. Лиофилизированный порошок обрабатывали ТФУ (0,4 мл) в течение 30 мин, затем разбавляли MeOH (4,5 мл) и снова очищали методом препаративной ЖХМС с получением желаемого продукта в виде двух пиков.

Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для $C_{42}H_{44}F_3N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z=721,3; получено 721,3.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для $C_{42}H_{44}F_3N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z=721,3; получено 721,3.

Пример 21. 3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(6,7-дифторнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

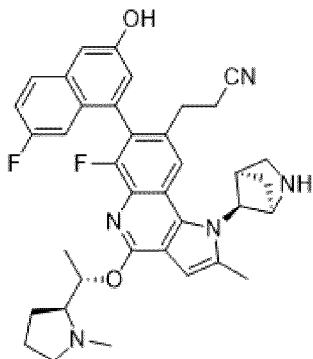


Данное соединение получали с использованием протоколов, изложенных в **примере 20**, заменяя 2-(7,8-дифторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан 2-(6,7-дифторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом.

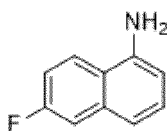
Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для $C_{42}H_{44}F_3N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z=721,3; получено 721,3.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для $C_{42}H_{44}F_3N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z=721,3; получено 721,3.

Пример 22. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-2-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-8-ил)пропаннитрил



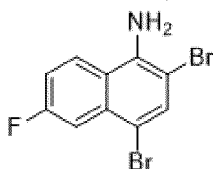
Стадия 1. 6-фторнафталин-1-амин



Часть А: В сосуде емкостью 40 мл 6-фтор-1-нафтоиную кислоту (0,500 г, 2,63 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в толуоле (10 мл) на открытом воздухе. Добавляли молекулярные сита (3Å, 3 г), затем трет-бутанол (2,5 мл), DIPEA (2,3 мл, 13,15 ммоль, 5,0 экв.) и дифенилфосфорилазид (DPPA, 0,85 мл, 3,94 ммоль, 1,5 экв.). Головное пространство продували азотом, смесь герметично закрывали и нагревали до 110°C в течение ночи. Смесь фильтровали через Celite®, а летучие вещества удаляли *в вакууме*. Остаток очищали автоматизированной FCC (0-30% EtOAc/гептан) с выходом трет-бутил(6-фторнафталин-1-ил)карбамата в виде белого твердого вещества (575 мг, 2,20 ммоль, 84%).

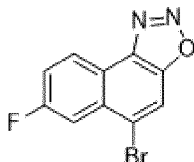
Часть В: трет-бутил(6-фторнафталин-1-ил)карбамат (575 мг, 2,20 ммоль, полученный в части А) растворяли в чистой ТФУ (20 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли *в вакууме*, а остаток обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали в ДХМ (3 X 15 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над MgSO₄ и сушили *в вакууме* с выходом 6-фторнафталин-1-амина в виде белого твердого вещества, которое использовали на последующей стадии без дополнительной очистки (339 мг, 2,10 ммоль, 95%).

Стадия 2. 2,4-дибром-6-фторнафталин-1-амин



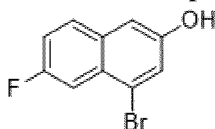
К раствору 6-фторнафталин-1-амина (3,28 г, 20,35 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) на открытом воздухе добавляли бром (2,29 мл, 44,4 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь (суспензию) фильтровали через воронку с фриттой, осадок на фильтре обильно промывали 1N раствором NaOH, а затем водой и сушили на фильтре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (6,32 г, 19,81 ммоль, 97%). ЖХМС рассчитано для C₁₀H₇Br₂FN (M+H)⁺: m/z=317,9, 319,9, 321,9 (1:2:1); получено: 317,8, 319,9, 321,9.

Стадия 3. 5-бром-7-фторнафто[1,2-d][1,2,3]оксадиазол



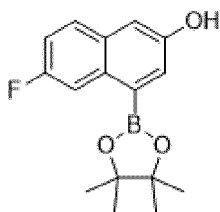
В круглодонной колбе емкостью 250 мл 2,4-дибром-6-фторнафталин-1-амин (6,32 г, 19,81 ммоль) растворяли в смеси уксусной кислоты (75 мл)/пропионовой кислоты (15 мл) и перемешивали на открытом воздухе при 0 °С. Нитрит натрия (1,709 г, 11 24,77 ммоль) порциями добавляли к реакционной смеси в течение 2 мин. Смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1 часа. В это время смесь выливали в ледяную воду (350 мл) при перемешивании, а осадок собирали фильтрацией и промывали холодной водой. Материал сушили на фильтре с выходом 5,15 г оксадиазола в виде светло-оранжевого порошка (19,28 ммоль, 97%). ЖХМС рассчитано для C₁₀H₅BrFN₂O (M+H)⁺: m/z=267,0, 269,0; получено: 266,9, 268,9.

Стадия 4. 4-бром-6-фторнафталин-2-ол



В круглодонной колбе вместимостью 250 мл 5-бром-7-фторнафто[1,2-d][1,2,3]оксадиазол (5,15 г, 19,28 ммоль) растворяли в этаноле (100 мл) на открытом воздухе. Борогидрид натрия (1,459 г, 38,6 ммоль) порциями добавляли к реакционной смеси в течение 10 мин при 0 °С. После завершения добавления реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Добавляли воду (100 мл), а реакционную смесь экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Органические слои объединяли, а продукт экстрагировали в 1N NaOH (100 мл). Раствор NaOH добавляли по каплям в быстро перемешиваемый раствор 1N HCl (200 мл, предварительно охлажденный на льду) для осаждения желаемого продукта. Твердые вещества фильтровали и сушили под вакуумом с выходом указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (3,68 г, 15,27 ммоль, 79%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,17 (с, 1H), 7,87 (дд, J=9,1, 5,7 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=10,9, 2,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,41 (тд, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,3 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d₆) δ -116,42.

Стадия 5. 6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ол



В 40 мл сосуде 4-бром-6-фторнафталин-2-ол (300 мг, 1,245 ммоль), бис(пинаколато)дибор (411 мг, 1,618 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (102 мг, 0,124 ммоль) и ацетат калия (244 мг, 2,489 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл). Смесь держали в атмосфере азота и перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в ДХМ и очищали FCC (0-50% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для C₁₆H₁₉BFO₃ (M+H)⁺: m/z=289,1; получено 289,0.

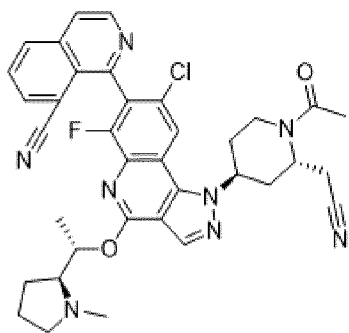
Стадия 6. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-2-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

Данное соединение получали, используя протоколы, изложенные в **примере 20**, заменяя 2-(7,8-дифторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан 6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-олом, а трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилатом (**Пример 2**, *Стадия 1*).

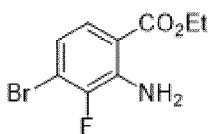
Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для C₃₇H₃₈F₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=622,3; получено 622,2.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для C₃₇H₃₈F₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=622,3; получено 622,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,11 (с, 1H), 9,8 (с, 1H), 9,5 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,94 (дд, J=9,2, 5,8 Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,17 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,58 (дт, J=12,5, 6,3 Гц, 1H), 5,41-5,37 (м, 1H), 5,09-5,04 (м, 1H), 3,89-3,80 (м, 2H), 3,57-3,42 (м, 3H), 3,24 (м, 1H) 3,04 (с, 3H), 2,97 (с, 2H), 2,74-2,63 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,29 (д, J=8,6 Гц, 2H), 1,90 (q, J=12,8, 7,3 Гц, 3H), 1,61 (д, J=9,1 Гц, 1H), 1,49 (д, J=6,1 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d₆) δ -117,63, -123,48.

Пример 23а и Пример 23б. 1-(1-((2S,4S)-1-Ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрил

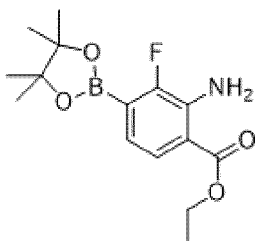


Стадия 1. этил-2-амино-4-бром-3-фторбензоат



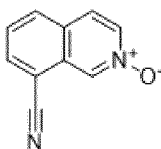
К раствору 2-амино-4-бром-3-фторбензойной кислоты (22,7 г, 92 ммоль) в этаноле (184 мл) медленно добавляли серную кислоту (9,82 мл, 184 ммоль). Полученную смесь нагревали до кипения в течение 2 дней. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой и доводили до pH 7 с помощью 6 М NaOH (22 мл). Органический растворитель удаляли *в вакууме*. Полученную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой промывали 0,5 N раствором NaOH, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желаемого продукта (23,2 г, 96%). ЖХМС рассчитано для C₉H₁₀BrFNO₂ (M+H)⁺ m/z=262,0, 264,0; получено 262,0, 264,0.

Стадия 2. этил-2-амино-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат



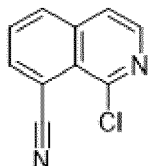
Смесь этил-2-амино-4-бром-3-фторбензоата (21,8 г, 83 ммоль), бис(пинаколато)дибора (25,3 г, 100 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (6,79 г, 8,32 ммоль) и ацетата калия (17,96 г, 183 ммоль) в диоксане (416 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 5 ч. Неочищенную смесь фильтровали через Celite® и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта (24 г, 93%). ЖХМС рассчитано для C₁₅H₂₂BFNO₄ (M+H)⁺ m/z=310,2; найдено 310,1.

Стадия 3. 8-цианоизохинолин-2-оксид



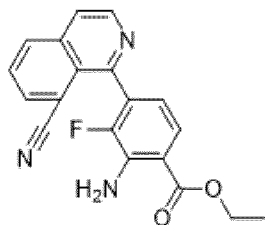
К раствору изохинолин-8-карбонитрила (3,70 г, 24,00 ммоль) в CH_2Cl_2 (240 мл) добавляли *m*-ХПБК (7,10 г, 28,8 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (элюируя градиентом 0-100% этилацетата в гексанах) с получением желаемого продукта (3,2 г, 78%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{10}\text{HN}_2\text{O}$ (M)⁺: $m/z=170,1$; получено 170,1.

Стадия 4. 1-хлоризохинолин-8-карбонитрил



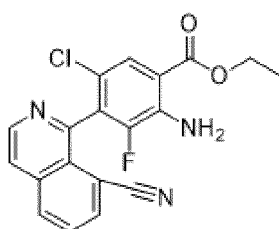
К раствору 8-цианоизохинолин-2-оксида (5,30 г, 31,1 ммоль) и 2,6-лутидина (7,26 мл, 62,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (62,3 мл) добавляли POCl_3 (5,81 мл, 62,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили дополнительной порцией насыщенного раствора NaHCO_3 (80 мл). Органический слой сушили MgSO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с этилацетатом в гексанах с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (4,0 г, 68%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClN}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=189,0$; получено 189,0.

Стадия 5. этил-2-амино-4-(8-цианоизохинолин-1-ил)-3-фторбензоат



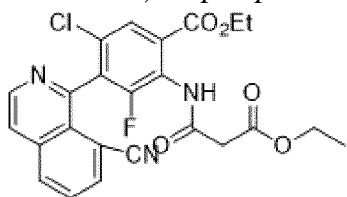
Смесь 1-хлоризохинолин-8-карбонитрила (6,60 г, 35,0 ммоль), этил-2-амино-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (11,4 г, 36,7 ммоль), SPhos Pd G4 (1,39 г, 1,75 ммоль) и гидрата трифосфата калия (17,7 г, 77 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) и воде (24 мл) перемешивали при 80°С в течение 2 ч. Раствор разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=336,1$; получено 336,1.

Стадия 6. этил-2-амино-5-хлор-4-(8-цианоизохинолин-1-ил)-3-фторбензоат



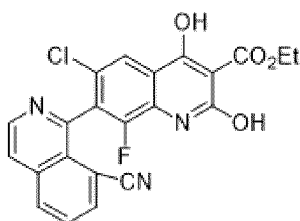
К раствору этил-2-амино-4-(8-цианоизохинолин-1-ил)-3-фторбензоата (11,7 г, 34,9 ммоль) в ДМФА (116 мл) добавляли NCS (5,12 г, 38,4 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Осадок собирали фильтрацией и промывали водой и этилацетатом/гексаном (1:2). Фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали этилацетатом/гексаном (1:2) с получением желаемого продукта (10,2 г, 79%). ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{14}ClFN_3O_2$ (M+H)⁺: m/z=370,1; получено 370,1.

Стадия 7. этил-5-хлор-4-(8-цианоизохинолин-1-ил)-2-(3-этокси-3-оксопропанамидо)-3-фторбензоат



К раствору этил-2-амино-5-хлор-4-(8-цианоизохинолин-1-ил)-3-фторбензоата (10,3 г, 27,9 ммоль) и TEA (5,05 мл, 36,2 ммоль) в ДХМ (280 мл) добавляли этил-3-хлор-3-оксопропаноат (3,92 мл, 30,6 ммоль) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С, а за ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Еще эквивалент этил-3-хлор-3-оксопропаноата (3,92 мл, 30,6 ммоль) добавляли по каплям и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и ДХМ. Органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением необходимого продукта (9,5 г, 70%). ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{20}ClFN_3O_5$ (M+H)⁺: m/z=484,1; получено 484,1.

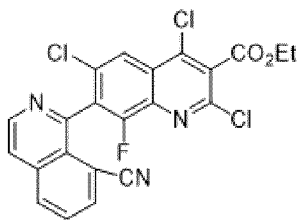
Стадия 8. этил-6-хлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фтор-2,4-дигидроксихинолин-3-карбоксилат



Раствор этоксида натрия (21%/EtOH, 19,9 мл, 53,3 ммоль) добавляли по каплям к раствору этил-5-хлор-4-(8-цианоизохинолин-1-ил)-2-(3-этокси-3-оксопропанамидо)-3-фторбензоата (8,6 г, 17,8 ммоль) в EtOH (80 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В реакционную колбу добавляли 1 N HCl для доведения pH до 3. Растворитель удаляли под вакуумом. Полученный осадок собирали и промывали этилацетатом с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (7,4 г, 95%). ЖХМС рассчитано для $C_{22}H_{14}ClFN_3O_4$ (M+H)⁺: m/z=438,1; получено 438,1.

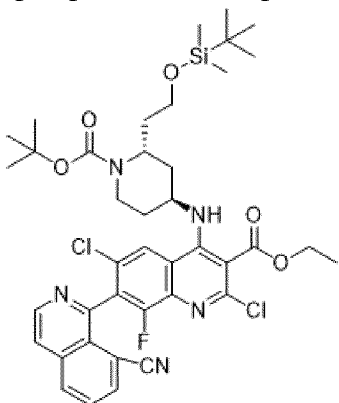
Стадия 9. Этил-2,4,6-трихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фторхинолин-3-

карбоксилат



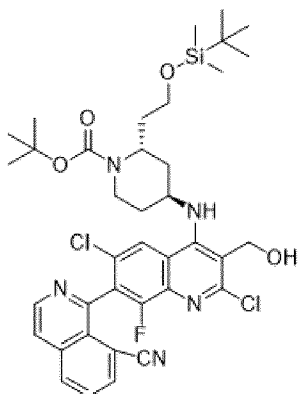
В реакционную колбу добавляли этил-6-хлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фтор-2,4-дигидроксихинолин-3-карбоксилат (7,4 г, 16,9 ммоль) и POCl_3 (31,5 мл, 338 ммоль), полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. POCl_3 удаляли азеотропной перегонкой с толуолом (3 раза), остаток разбавляли ДХМ и насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество растирали с этилацетатом/гексаном (1:1) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (7,24 г, 90%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=474,0, 476,0$; получено 474,0, 476,0.

Стадия 10. *этил-4-(((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2,6-дихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фторхинолин-3-карбоксилат*



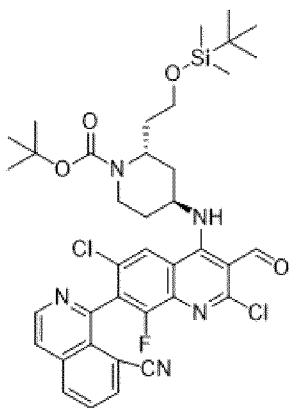
К раствору этил-2,4,6-трихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фторхинолин-3-карбоксилата (7,24 г, 15,25 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли *трет*-бутил(2S,4S)-4-амино-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат (**Промежуточное соединение 9**, 6,56 г, 18,30 ммоль) и DIEA (5,3 мл, 30,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (элюируя градиентом 0-30% этилацетата в гексанах) с получением желаемого продукта в виде светло-желтой пены (11,5 г, 95%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_5\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=796,3, 798,3$; получено 796,3, 798,3.

Стадия 11. *трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фтор-3-(гидроксиметил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат*



К раствору этил-4-(((2*S*,4*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2,6-дихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фторхинолин-3-карбоксилата (2,45 г, 3,07 ммоль) в толуоле (30,7 мл) при -78°C добавляли 1,0 М DIBAL-H в ДХМ (9,84 мл, 9,84 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до -20°C в течение периода 2 ч, гасили метанолом (1,3 мл). Водный раствор сегнетовой соли (приготовленный из 14,7 г (6 масс.) сегнетовой соли и 50 мл воды) добавляли в раствор при $\leq 10^{\circ}\text{C}$. Двухфазную смесь энергично перемешивали в течение ≥ 1 ч при $15\text{--}25^{\circ}\text{C}$ и разделяли с получением органического слоя. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без очистки. ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=754,3, 756,3$; получено 754,3, 756,3.

*Стадия 12. трет-бутил(2*S*,4*S*)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фтор-3-формилхинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат*



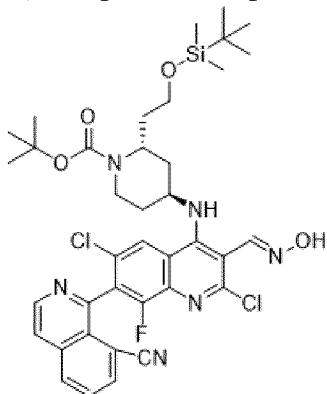
К раствору *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фтор-3-(гидроксиметил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (2,32 г, 3,07 ммоль) в ДХМ (23 мл) и ацетонитрила (7,7 мл) добавляли уксусную кислоту (0,53 мл, 9,22 ммоль) и ИВХ (2,58 г, 9,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 38°C в течение 22 ч. Реакционную смесь отфильтровали и промывали ДХМ. Фильтрат концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (элюируя градиентом 0-20% этилацетата в гексане) с получением желаемых продуктов в виде двух пиков.

Диастереомер 1 (1,05 г, 45%). Пик 1. ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4\text{Si}$

(M+H)⁺: m/z=752,3, 754,3; получено 752,3, 754,3.

Диастереомер 2 (1,05 г, 45%). Пик 2. ЖХМС рассчитано для C₃₈H₄₅Cl₂FN₅O₄Si (M+H)⁺: m/z=752,3, 754,3; получено 752,3, 754,3.

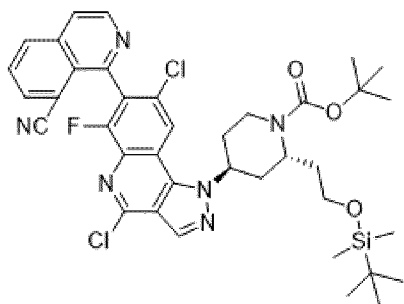
Стадия 13. трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фтор-3-((E)-(гидроксиимино)метил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



К смеси трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фтор-3-формилхинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (0,85 г, 1,13 ммоль) (диастереомер 1 со стадии 12) в ДХМ (11 мл) и EtOH (11 мл) добавляли гидроксилamina гидрохлорид (0,26 г, 3,73 ммоль) и пиридин (0,30 мл, 3,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов. Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток разбавляли ДХМ и водой, а слои отделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водным раствором CuSO₄, соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением необходимого продукта (0,5 г, 57%). ЖХМС рассчитано для C₃₈H₄₆Cl₂FN₆O₄Si (M+H)⁺: m/z=767,3, 769,3; получено 767,3, 769,3.

Диастереомер 2 получали способом аналогичным диастереомеру 1, используя пик 2 с последней стадии. ЖХМС рассчитано для C₃₈H₄₆Cl₂FN₆O₄Si (M+H)⁺: m/z=767,3, 769,3; найдено 767,3, 769,3.

Стадия 14. трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(4,8-дихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-6-фтор-1H-пирозоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

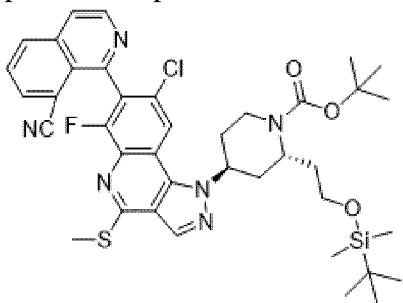


К раствору трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фтор-3-((E)-(гидроксиимино)метил)хинолин-4-

ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (486 мг, 0,633 ммоль) (Диастереомер 1 со стадии 13) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли 2-аминопиридин (113 мг, 1,20 ммоль) и MsCl (84 мкл, 1,08 ммоль) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток использовали без очистки. ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=749,3, 751,3$; получено 749,3, 751,3.

Диастереомер 2 получали способом аналогичным диастереомеру 1, используя пик 2 со стадии 13. ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=749,3, 751,3$; найдено 749,3, 751,3.

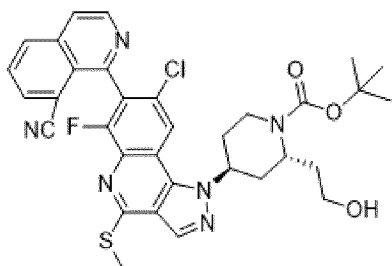
Стадия 15. трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(8-хлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирозоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Тиометоксид натрия (133 мг, 1,901 ммоль) добавляли к смеси *трет*-бутил(2S,4S)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(4,8-дихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-6-фтор-1H-пирозоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (475 мг, 0,634 ммоль) (Диастереомер 1 с последней стадии) в MeOH (6,3 мл)/1,4-диоксане (6,3 мл), а реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали, а продукт использовали без очистки. ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{ClFN}_6\text{O}_3\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=761,3$; получено 761,3.

Диастереомер 2 получали способом аналогичным диастереомеру 1, используя пик 2 с последней стадии. ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{ClFN}_6\text{O}_3\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=761,3$; найдено 761,3.

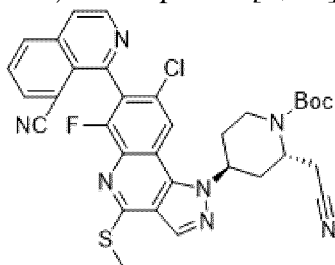
Стадия 16. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирозоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(8-хлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (482 мг, 0,633 ммоль) (Диастереомер 1 с последней стадии) в ТГФ (6,33 мл) добавляли 1,0 М TBAF в ТГФ (633 мкл, 0,63 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением необходимого продукта (0,39 г, 95%). ЖХМС рассчитано для C₃₃H₃₃ClFN₆O₃S (M+H)⁺: m/z=647,2; получено 647,2.

Диастереомер 2 получали способом аналогичным диастереомеру 1, используя пик 2 с последней стадии. ЖХМС рассчитано для C₃₃H₃₃ClFN₆O₃S (M+H)⁺: m/z=647,2; получено 647,2.

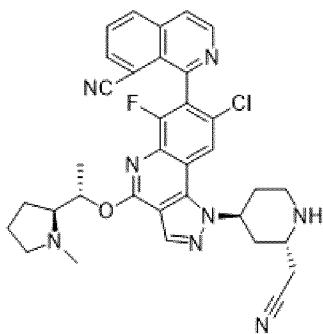
Стадия 17. трет-Бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-c]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (392 мг, 0,61 ммоль) в ДХМ (6,0 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (283 мг, 0,67 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. В реакционную колбу добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и перемешивали в течение 10 мин. Органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в ТГФ (20 мл), затем гидроксид аммония (1,37 мл, 9,81 ммоль) добавляли в реакционную колбу с последующим добавлением иодида (157 мг, 0,618 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом и насыщ. раствором Na₂S₂O₃. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта (0,32 г, 82%) ЖХМС рассчитано для C₃₃H₃₀ClFN₇O₂S (M+H)⁺: m/z=642,2; найдено 642,2.

Диастереомер 2 получали способом аналогичным диастереомеру 1, используя пик 2 с последней стадии. ЖХМС рассчитано для C₃₃H₃₀ClFN₇O₂S (M+H)⁺: m/z=642,2; получено 642,2.

Стадия 18. 1-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилтирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-c]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрил



m-ХПБК (77%, 43,9 мг, 0,25 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (142 мг, 0,22 ммоль) в CH₂Cl₂ (2,2 мл) при 0 °С, а затем реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора Na₂S₂O₃. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, а слои отделяли. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃, соевым раствором, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество использовали сразу в следующей стадии.

LiHMDS (318 мкл, 0,318 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ола (41,0 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Первый раствор добавляли к раствору *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(метилсульфинил)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (95 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (2,0 мл), а затем реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток обрабатывали 1:1 ДХМ/ТФУ (2 мл) в течение 1 ч. Растворитель выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемого продукта в виде двух пиков (60 мг, 58%). ЖХМС рассчитанный для C₃₄H₃₃ClFN₈O (M+H)⁺: m/z=623,2; получено 623,2.

Диастереомер 2 получали способом аналогичным диастереомеру 1, используя пик 2 с последней стадии. ЖХМС рассчитано для C₃₄H₃₃ClFN₈O (M+H)⁺: m/z=623,2; получено 623,2.

*Стадия 19. 1-(1-((2*S*,4*S*)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрил*

К раствору 1-(8-хлор-1-((2*S*,4*S*)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетата) (7,0 мг, 8,2 мкмоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ацетилхлорид (0,5М/ДХМ, 19,7 мкл, 9,87 мкмоль) и DIPEA (5,8 мкл, 33 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток растворяли в метаноле и 1 N HCl (0,1 мл) и очищали, используя препаративную

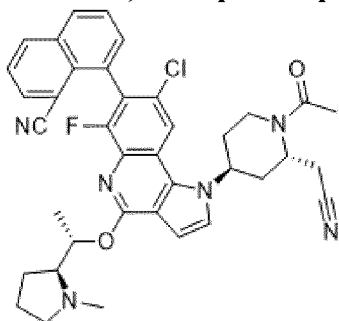
ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемого диастереомера 1.

Диастереомер 2 синтезировали аналогичным способом, используя 1-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирололо[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (пик 2 с последней стадии).

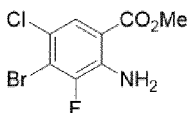
Пример 23а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитанный для $C_{36}H_{35}ClFN_8O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=665,3$; получено 665,3.

Пример 23в. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для $C_{36}H_{35}ClFN_8O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=665,3$; получено 665,3.

Пример 24а и пример 24в. 8-(1-((2S,4S)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

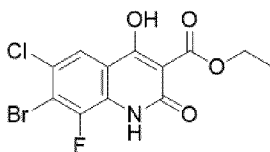


Стадия 1: метил-2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензоат



Серную кислоту (7,76 мл, 146 ммоль) медленно добавляли к раствору 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензойной кислоты (19,5 г, 72,8 ммоль) в MeOH (146 мл) при к. т. Полученную смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Смесь затем охлаждали до к. т. и медленно выливали в нас. $NaHCO_3$. Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин, затем экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_8H_7BrClFNO_2$ $(M+H)^+$: $m/z=281,9$, 283,9; получено 281,9, 283,9.

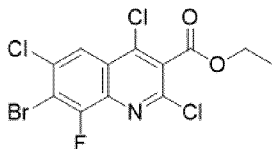
Стадия 2: этил-7-бром-6-хлор-8-фтор-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат



Этил-3-хлор-3-оксопропаноат (9,60 мл, 75,0 ммоль) по каплям добавляли к раствору метил-2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензоата (19,25 г, 68,1 ммоль) и TEA (14,25 мл, 102 ммоль) в ДХМ (150 мл) при к. т. После перемешивания в течение 1 ч добавляли

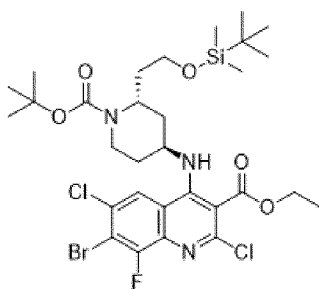
дополнительное количество этил-3-хлор-3-оксопропаноата (1,745 мл, 13,63 ммоль). После перемешивания еще 1 ч реакцию гасили водой, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили, фильтровали, затем концентрировали. Концентрированный остаток повторно растворяли в EtOH (150 мл) и добавляли этоксид натрия в этаноле (53,4 мл, 143 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (1 л) и подкисляли до pH ~3. Полученный осадок собирали фильтрацией с получением желаемого продукта (18,39 г, 74,0%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_9BrClFNO_4$ (M+H)⁺: m/z=363,9, 365,9; получено 363,9, 365,9.

Стадия 3: этил-7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхинолин-3-карбоксилат



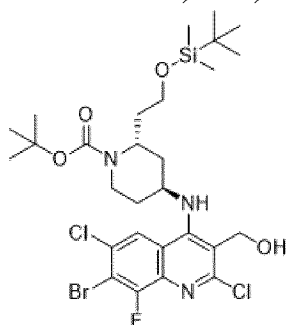
Этил-7-бром-6-хлор-8-фтор-2,4-дигидроксихинолин-3-карбоксилат (2,0 г, 5,49 ммоль) растворяли в POCl₃ (10,2 мл, 110 ммоль) и добавляли DIPEA (1,92 мл, 10,97 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до к. т. реакцию гасили медленным выливанием в быстро перемешиваемую ледяную воду (~ 250 мл), перемешивали в течение 30 мин, затем собирали твердые вещества фильтрацией с получением требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества (1,66 г, 75%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_7BrCl_3FNO_2$ (M+H)⁺: m/z=399,9, 401,9, 403,9; получено 399,9, 401,9, 403,9.

Стадия 4. этил-7-бром-4-(((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2,6-дихлор-8-фторхинолин-3-карбоксилат



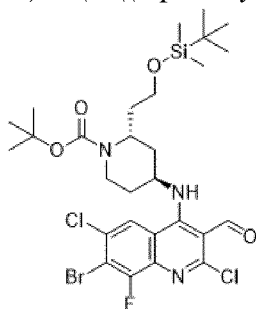
К раствору этил-7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхинолин-3-карбоксилата (8,7 г, 21,7 ммоль) в ДМФА (80 мл) добавляли трет-бутил(2S,4S)-4-амино-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат (**Промежуточное соединение 9**, 9,33 г, 26,0 ммоль) и DIEA (7,6 мл, 43,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли этилацетат и воду. Органический слой промывали водой (2x) и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (с элюированием 0%-25% этилацетата в гексанах) с получением необходимого продукта в виде пены (14,6 г, 93%). ЖХМС рассчитано для $C_{30}H_{44}BrCl_2FN_3O_5Si$ (M+H)⁺: m/z=722,2, 724,2; получено 722,2, 724,2.

Стадия 5. *трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-3-(гидроксиметил)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат*



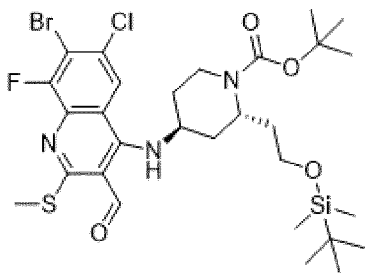
К раствору этил-7-бром-4-(((2S,4S)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2,6-дихлор-8-фторхинолин-3-карбоксилата (14,6 г, 20,18 ммоль) в толуоле (200 мл) при -78°C добавляли 1,0 М DIBAL-H в ДХМ (60,5 мл, 60,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 40 мин и нагревали до 0°C в течение 1,5 ч и гасили метанолом (6,8 мл, 167 ммоль). Водный раствор сегнетовой соли (приготовленный из 88 г (6 вес.) сегнетовой соли и 200 мл воды) добавляли к раствору при $\leq 10^{\circ}\text{C}$. Двухфазную смесь энергично перемешивали в течение ≥ 1 ч при $15\text{--}25^{\circ}\text{C}$ и разделяли с получением органического слоя. Двухфазную смесь разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество использовали как есть. ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{BrCl}_2\text{FN}_3\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=680,1, 682,1$; получено 680,1, 682,1.

Стадия 6. *трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-3-формилхинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат*



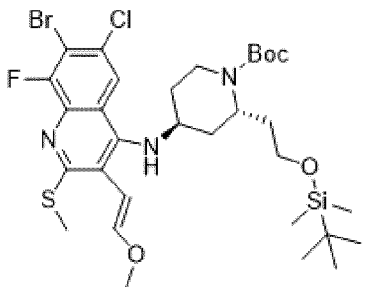
К раствору *трет*-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-3-(гидроксиметил)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (13,0 г, 19,07 ммоль) в ДХМ (150 мл) и ацетонитриле (50 мл) добавляли IBX (16,02 г, 57,2 ммоль) и уксусную кислоту (3,28 мл, 57,2 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток растирали с EtOAc, полученный осадок собирали фильтрацией, сушили под вакуумом с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (9,4 г, 73% за 2 стадии). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{BrCl}_2\text{FN}_3\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=678,1, 680,1$; найдено 678,1, 680,1.

Стадия 7: *трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-6-хлор-8-фтор-3-формил-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат*



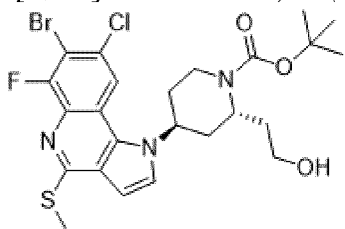
Тиометоксид натрия (0,947 г, 13,51 ммоль) добавляли к смеси *трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-3-формилхинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата* (3,06 г, 4,50 ммоль) в MeOH (45,0 мл)/ДХМ (45,0 мл), а затем перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь разбавляли насыщенным NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали, а остаток очищали на колонке с силикагелем (элюируя градиентом 0-15% гексан/EtOAc) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (3,05 г, 98%). ЖХМС рассчитано для C₂₉H₄₃BrClFN₃O₄SSi (M+H)⁺: m/z=690,2, 692,2; получено 690,2, 692,2.

Стадия 8. *трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-6-хлор-8-фтор-3-((E)-2-метоксивинил)-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат*



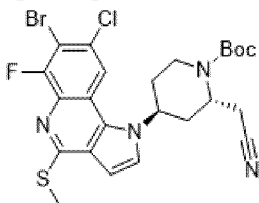
К раствору (метоксиметил)трифенилфосфония хлорида (451 мг, 1,32 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли трет-бутоксид калия (1M/ТГФ, 1,5 мл, 1,5 ммоль) при КТ в атмосфере азота. После перемешивания в течение 30 минут, раствор *трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-6-хлор-8-фтор-3-формил-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата* (350 мг, 0,506 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) добавляли через канюлю в реакционную колбу. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакцию гасили 1 н HCl и разбавляли этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом один раз. Объединенные органические растворы промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом 0-20% этилацетата в гексанах) с получением желаемого продукта (0,32 г, 88%). ЖХМС рассчитано для C₃₁H₄₇BrClFN₃O₄SSi (M+H)⁺: m/z=718,2, 720,2; получено 718,3, 720,3.

Стадия 9. *трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат*



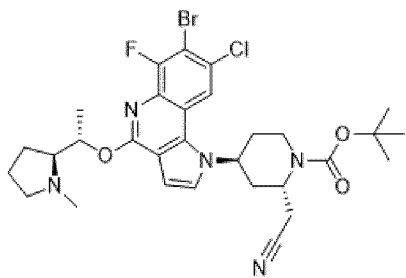
В колбу добавляли *трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-хлор-8-фтор-3-((E)-2-метоксивинил)-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат* (320 мг, 0,445 ммоль), 4,0 М HCl в диоксане (2,25 мл, 8,90 ммоль) и этаноле (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в метаноле. Добавляли Вос-ангидрид (155 мкл, 0,667 ммоль) и ТЕА (248 мкл, 1,780 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли, а неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта (198 мг, 78%). ЖХМС рассчитано для C₂₄H₂₉BrClFN₃O₃S (M+H)⁺: m/z=572,1, 574,1; получено 572,1, 574,1.

Стадия 10. *трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат*



К раствору *трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата* (215 мг, 0,375 ммоль) в CH₂Cl₂ (3,8 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (175 мг, 0,413 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. В реакционную колбу добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и перемешивали в течение 10 мин. Органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в ТГФ (4 мл), в реакционную колбу добавляли гидроксид аммония (845 мкл, 6,08 ммоль) с последующим добавлением иода (97 мг, 0,383 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом и насыщ. раствором Na₂S₂O₃. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением необходимого продукта (0,19 г, 89%). ЖХМС рассчитано для C₂₄H₂₆BrClFN₄O₂S (M+H)⁺: m/z=567,1, 569,1; получено 567,1, 569,1.

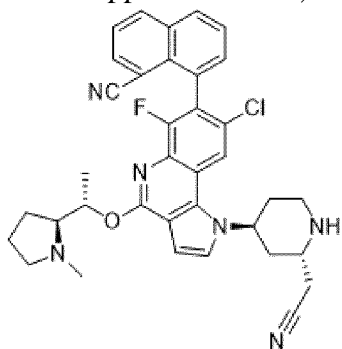
Стадия 11. *трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат*



m-ХПБК (68,1 мг, 0,395 ммоль) добавляли к раствору *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (195 мг, 0,343 ммоль) в CH₂Cl₂ (3,4 мл) при 0 °С, а затем реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора Na₂S₂O₃, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором NaHCO₃, соевым раствором, фильтровали, сушили и концентрировали и неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

LiHMDS (776 мкл, 0,776 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ола (100 мг, 0,776 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Первый раствор добавляли к раствору *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилсульфинил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (206 мг, 0,353 ммоль) в ТГФ (2,0 мл), а затем реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением необходимого продукта (131 мг, 57%). ЖХМС рассчитано для C₃₀H₃₇BrClFN₅O₃ (M+H)⁺ m/z=648,2, 650,2; получено 648,2, 650,2.

Стадия 12. 8-(8-хлор-1-((2*S*,4*S*)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил



В микроволновый сосуд загружали *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат (99 мг, 0,153 ммоль), 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрил (42,6 мг, 0,153 ммоль), аддукт метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) и дихлорметана (12,1 мг, 0,015 ммоль), фосфат калия (64,8 мг, 0,305 ммоль)

и 1,4-диоксан (1,4 мл)/воду (0,14 мл). Реакционную смесь продували N_2 и нагревали при $75^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в ДХМ (1 мл) и ТФУ (1 мл). После перемешивания в течение 1 ч, растворитель удаляли *in vacuo*, остаток очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемого продукта в виде двух пиков (30 мг, 32%).

Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для $C_{36}H_{35}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: $m/z=621,3$; получено 621,3

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для $C_{36}H_{35}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: $m/z=621,3$; получено 621,3

Стадия 13. 8-(1-((2S,4S)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

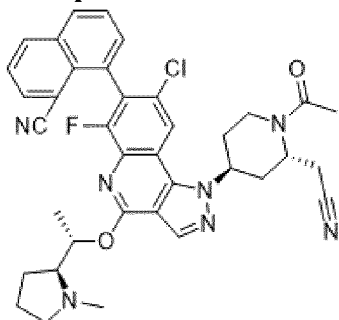
К раствору 8-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила бис(2,2,2-трифторацетата) (10,0 мг, 12 мкмоль) в ДМФА (1,0 мл) добавляли 1,0 М ацетилхлорид в ДХМ (14,1 мкл, 0,014 ммоль) и DIPEA (8,2 мкл, 0,047 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 н HCl (0,1 мл) и очищали с применением преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18 с элюированием градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого диастереомера 1.

Диастереомер 2 синтезировали аналогичным способом, используя 8-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (пик 2 с последней стадии).

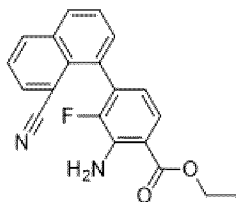
Пример 24а. Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для $C_{38}H_{37}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=663,3$; получено 663,3.

Пример 24в. Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для $C_{38}H_{37}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=663,3$; получено 663,3.

Пример 25. 8-(1-((2S,4S)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

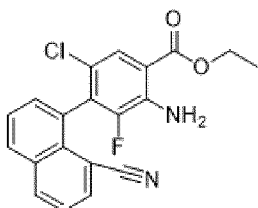


Стадия 1. этил-2-амино-4-(8-цианоафталин-1-ил)-3-фторбензоат



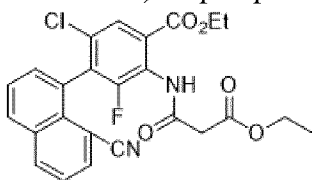
Указанное в заголовке соединение синтезировали по методике, описанной для **примера 23а и 23б** на **стадии 5**, используя 8-бром-1-нафтонитрил вместо 1-хлоризохинолин-8-карбонитрила. ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{16}FN_2O_2$ ($M+H$)⁺ $m/z=335,1$; найдено 335,1.

Стадия 2. этил-2-амино-5-хлор-4-(8-цианоафталин-1-ил)-3-фторбензоат



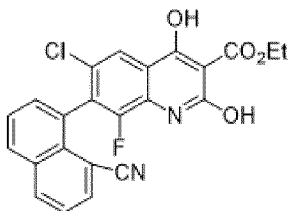
Указанное в заголовке соединение синтезировали по методике, описанной для **примера 23а и 23б** на **стадии 6**, используя этил-2-амино-4-(8-цианоафталин-1-ил)-3-фторбензоат вместо этил-2-амино-4-(8-цианоизохинолин-1-ил)-3-фторбензоата. ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{15}ClFN_2O_2$ ($M+H$)⁺ $m/z=369,1$; найдено 369,1.

Стадия 3. этил-5-хлор-4-(8-цианоафталин-1-ил)-2-(3-этокси-3-оксипропанамидо)-3-фторбензоат



Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 23а и 23б**, на **стадии 7** заменяя этил-2-амино-5-хлор-4-(8-цианоизохинолин-1-ил)-3-фторбензоат этил-2-амино-5-хлор-4-(8-цианоафталин-1-ил)-3-фторбензоатом. ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{21}ClFN_2O_5$ ($M+H$)⁺; $m/z=483,1$; найдено 483,1.

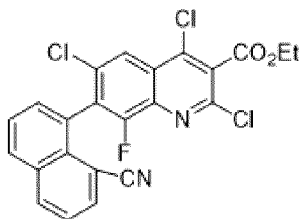
Стадия 4. этил-6-хлор-7-(8-цианоафталин-1-ил)-8-фтор-2,4-дигидроксихинолин-3-карбоксилат



Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 23а и 23б**, на **стадии 8**, заменяя этил-5-хлор-4-(8-цианоизохинолин-1-ил)-2-(3-этокси-3-оксипропанамидо)-3-фторбензоат этил-5-хлор-4-(8-цианоафталин-1-ил)-2-(3-этокси-3-оксипропанамидо)-3-фторбензоатом. ЖХМС рассчитанный для $C_{23}H_{15}ClFN_2O_4$ ($M+H$)⁺:

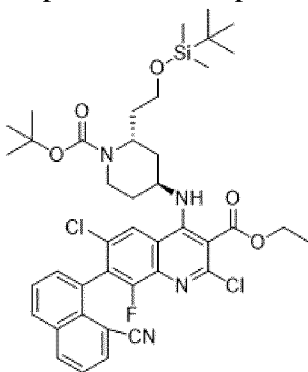
$m/z=437,1$; получено 437,1.

Стадия 5. этил-2,4,6-трихлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-8-фторхинолин-3-карбоксилат



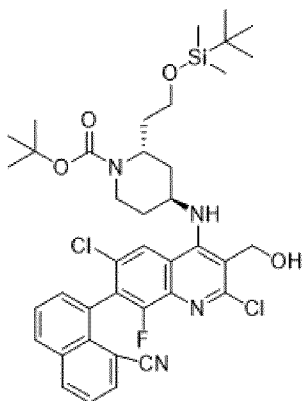
Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 23а и 23б**, на стадии 9 заменяя этил-6-хлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фтор-2,4-дигидроксихинолин-3-карбоксилат этил-6-хлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-8-фтор-2,4-дигидроксихинолин-3-карбоксилатом. ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{13}Cl_3FN_2O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=473,0$, $475,0$; найдено 473,1, 475,1.

Стадия 6. этил-4-(((2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2,6-дихлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-8-фторхинолин-3-карбоксилат



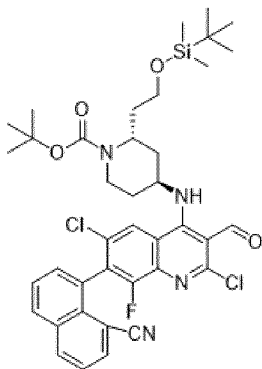
Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 23а и 23б**, на стадии 10, заменяя этил-2,4,6-трихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фторхинолин-3-карбоксилат этил-2,4,6-трихлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-8-фторхинолин-3-карбоксилатом. ЖХМС рассчитано для $C_{41}H_{50}Cl_2FN_4O_5Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=795,3$, $797,3$; найдено 795,5, 797,5.

Стадия 7. трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-8-фтор-3-(гидроксиметил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



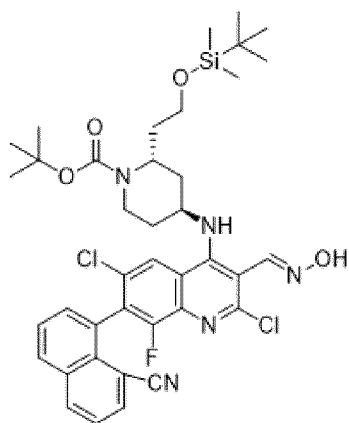
Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 23а и 23б**, на стадии 11 заменяя этил-4-(((2*S*,4*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2,6-дихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фторхинолин-3-карбоксилат этил-4-(((2*S*,4*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2,6-дихлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-8-фторхинолин-3-карбоксилатом. ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{48}Cl_2FN_4O_4Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=753,3, 755,3$; найдено 753,4, 755,5.

*Стадия 8. трет-бутил(2*S*,4*S*)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-8-фтор-3-формилхинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат*



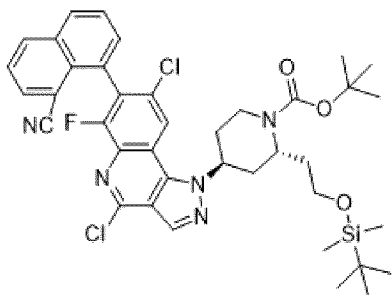
Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 23а и 23б**, на стадии 12 заменяя *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фтор-3-(гидроксиметил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-8-фтор-3-(гидроксиметил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{46}Cl_2FN_4O_4Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=751,3, 753,3$; получено 751,4, 753,4.

*Стадия 9. трет-бутил(2*S*,4*S*)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-8-фтор-3-((*E*)-(гидроксиимино)метил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат*



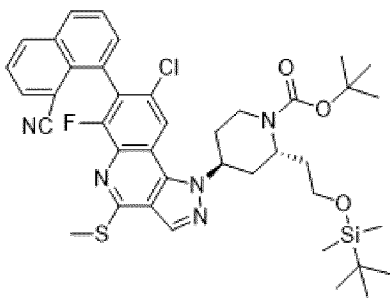
Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 23а и 23б**, на стадии 13 заменяя *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фтор-3-формилхинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат *трет*-бутил (2*S*,4*S*)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-8-фтор-3-формилхинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{47}Cl_2FN_5O_4Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=766,3, 768,3$; получено 766,4, 768,4.

Стадия 10. трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(4,8-дихлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-6-фтор-1H-тиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



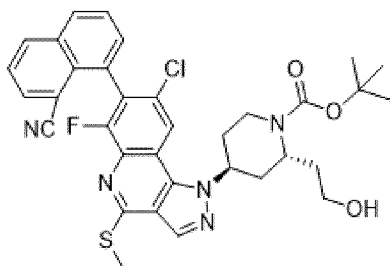
Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 23а и 23б**, на стадии 14 заменяя (*трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-8-фтор-3-((*E*)-(гидроксиимино)метил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-((2,6-дихлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-8-фтор-3-((*E*)-(гидроксиимино)метил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{45}Cl_2FN_5O_3Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=748,3, 750,3$; получено 748,4, 750,4.

Стадия 11. трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(8-хлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-тиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



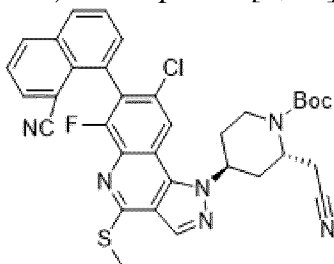
Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 23а и 23б**, на стадии 15 заменяя трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(4,8-дихлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат трет-бутил (2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(4,8-дихлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{48}ClFN_5O_3SSi$ ($M+H$)⁺: $m/z=760,3$; получено 760,3.

Стадия 12. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат



Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 23а и 23б**, на стадии 16 заменяя трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(8-хлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат трет-бутил(2S,4S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(8-хлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС рассчитано для $C_{34}H_{34}ClFN_5O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=646,2$; получено 646,2.

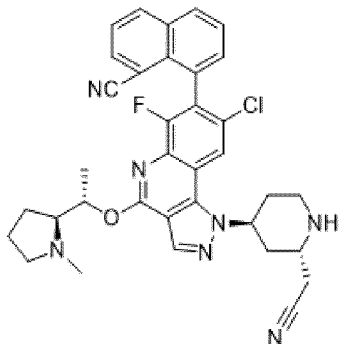
Стадия 13. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 23а и 23б**, на стадии 17 заменяя трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат

трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС рассчитано для $C_{34}H_{31}ClFN_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z=641,2; получено 641,2.

Стадия 14. 8-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил



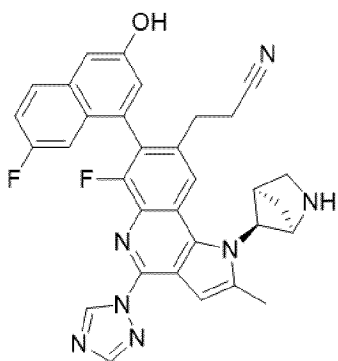
Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 23а и 23б**, на стадии 18 заменяя трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-цианоизохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(8-цианофталин-1-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС рассчитано для $C_{35}H_{34}ClFN_7O$ (M+H)⁺: m/z=622,2; получено 622,2.

Стадия 15. 8-(1-((2S,4S)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

Указанные в заголовке соединения синтезировали по методике, описанной для **примера 23а и 23б**, на стадии 19 заменяя 1-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) 8-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила бис(2,2,2-трифторацетатом).

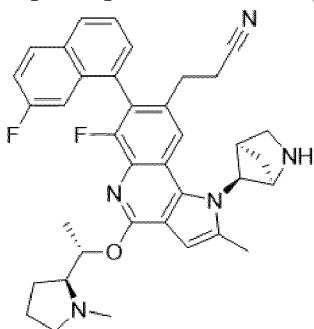
ЖХМС рассчитано для $C_{37}H_{36}ClFN_7O_2$ (M+H)⁺ m/z=664,3 получено 664,3. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО, смесь ротамеров) δ 9,79 (с, 1H), 8,54-8,49 (м, 3H), 8,34 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,88 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,81-7,70 (м, 2H), 5,81-5,73 (м, 1H), 5,49 (м, 1H), 5,20 (м, 0,5H), 4,67 (м, 1H), 4,03 (д, J=14,0 Гц, 0,5H), 3,87-3,81 (м, 1H), 3,69-3,60 (м, 2H), 3,58-3,52 (м, 1H), 3,27-3,07 (м, 5H), 2,36-2,04 (м, 9H), 1,91 (м, 2H), 1,53 (д, J=6,0 Гц, 3H).

Пример 26: 3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил



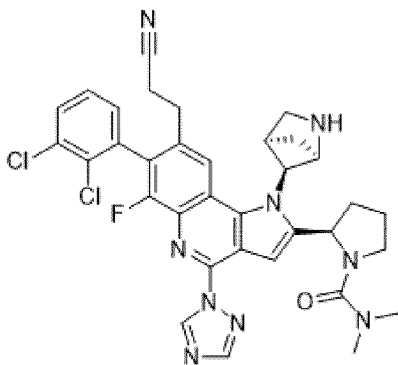
К смеси 6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (10,5 мг, 34 мкмоль, получали как описано в **примере 22**), Pd(PPh₃)₄ (2,0 мг, 1,7 мкмоль) и карбоната натрия (9,1 мг, 86 мкмоль) добавляли раствор *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (10 мг, 17 мкмоль, **пример 1, стадия 5**) в диоксане (1 мл). Добавляли воду (0,3 мл), а реакционную смесь продували N₂ и нагревали до 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через тиоловый silicaгел картридж и концентрировали. Остаток перемешивали в 1:1 ДХМ/ТФУ (3 мл) в течение 30 мин, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХМС рассчитано для C₃₂H₂₆F₂N₇O⁺ (M+H)⁺: m/z=562,2; получено 562,6. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,54 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,97 (дд, *J*=9,2, 5,8 Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,39 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,24 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, *J*=10,7 Гц, 1H), 5,53 (с, 1H), 5,07 (с, 1H), 3,93-3,87 (м, 2H), 3,42 (с, 1H), 3,08-3,01 (м, 1H), 2,98 (с, 1H), 2,82-2,71 (м, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,36-2,30 (м, 1H), 1,60 (д, *J*=9,1 Гц, 1H).

Пример 27. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

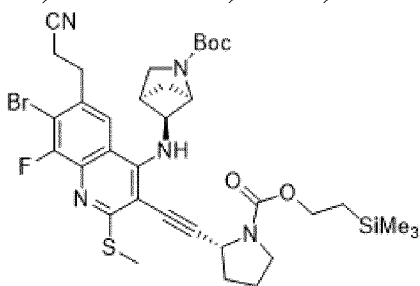


Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 2, стадии 2**, используя 2-(7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (Промежуточное соединение 10) вместо *трет*-бутил-5,7-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индол-1-карбоксилата. ЖХМС рассчитано для C₃₇H₃₈F₂N₅O⁺ (M+H)⁺: m/z=606,3; получено 606,3.

Пример 28. (2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-*N*, *N*-диметилпирролидин-1-карбоксамид



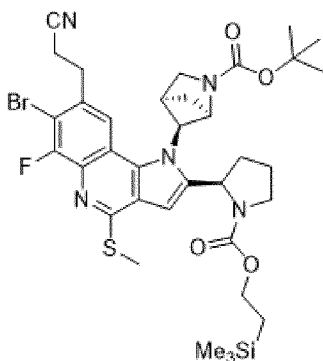
Стадия 1. трет-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-3-(((*R*)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)этинил)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К смеси трет-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата

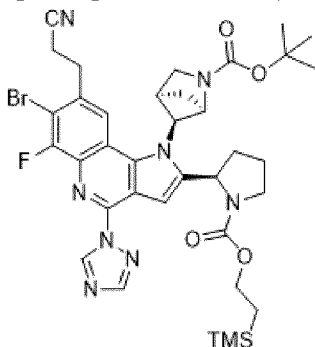
(Промежуточное соединение 5, 1,0 г, 1,545 ммоль) и промежуточного соединения 17 (0,481 г, 2,008 ммоль) добавляли ДМФА (7,7 мл) и триэтиламин (0,646 мл, 4,63 ммоль) с последующим добавлением хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,108 г, 0,154 ммоль) и иодида меди(I) (0,294 г, 1,545 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и снова наполнили азотом, затем перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и небольшим количеством 30% водн. гидроксида аммония, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта (834 мг, 71%). ЖХМС рассчитано для C₃₅H₄₆BrFN₅O₄SSi (M+H)⁺: m/z=758,0/760,0; получено 758,0/760,0.

Стадия 2. трет-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-3-(((*R*)-1-((2-(триметилсилил)этоксикарбонил)пирролидин-2-ил)этинил)хинолин-4-ил)амино)-2-азабicyclo[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (834 мг, 1,10 ммоль) в ДМФА (5,5 мл) добавляли карбонат цезия (1,07 г, 3,30 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта (532 мг, 64%). ЖХМС рассчитано для C₃₅H₄₆BrFN₅O₄SSi (M+H)⁺: m/z=758,0/760,0; получено 758,0/760,0.

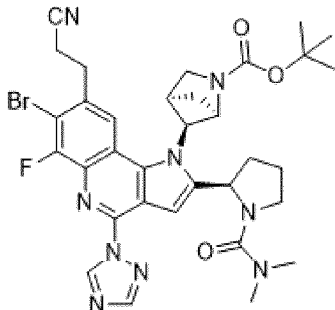
Стадия 3. трет-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2-((*R*)-1-((2-(триметилсилил)этоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабicyclo[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-((2-(триметилсилил)этоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабicyclo[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (532 мг, 0,701 ммоль) в ДХМ (3,5 мл) добавляли *m*-ХПБК (173 мг, 0,771 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем гасили насыщ. раствором гидрокарбоната натрия. Смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в ДМФА (3 мл) и добавляли 1*H*-1,2,4-триазол (58,1 мг, 0,841 ммоль) и карбонат цезия (685 мг, 2,103 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 30 мин, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки

(505 мг, 92%). ЖХМС рассчитано для $C_{36}H_{45}BrFN_8O_4Si$ (M+H)⁺: m/z=779,2/781,2; получено 779,2/781,2.

Стадия 4. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-((R)-1-(диметилкарбамоил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



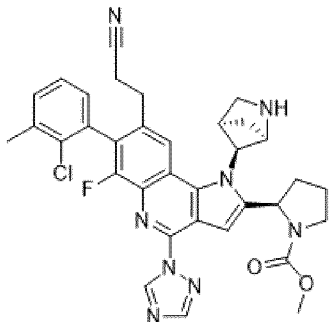
К раствору *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-((R)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (755 мг, 0,968 ммоль) в тетрагидрофуране (4,84 мл) добавляли TBAF (1162 мкл, 1,162 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 2 ч. К аликвоте данного раствора (150 мг, 0,236 ммоль) добавляли триэтиламин (99 мкл, 0,708 ммоль) и диметилкарбамоилхлорид (28,2 мкл, 0,307 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта (65 мг, 39%). ЖХМС рассчитано для $C_{33}H_{38}BrFN_9O_3$ (M+H)⁺: m/z=706,2/708,2; получено 706,2/708,2.

Стадия 5. (2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-2-ил)-N,N-диметилпирролидин-1-карбоксамид

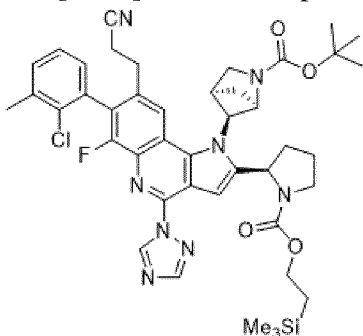
К смеси *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-((R)-1-(диметилкарбамоил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (65 мг, 0,092 ммоль), (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (35,1 мг, 0,184 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (10,63 мг, 9,20 мкмоль) и карбоната натрия (29,2 мг, 0,276 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (0,800 мл)/воду (0,200 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, а остаток растворяли в 1:1 ДХМ/ТФУ (1 мл). После стояния в течение 30 мин смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH 2) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{34}H_{33}Cl_2FN_9O$ (M+H)⁺: m/z=672,2; получено 672,2.

Пример 29. Метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2-хлор-3-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H-

пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1. трет-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2-((*R*)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



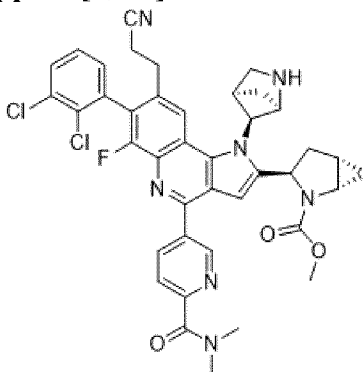
К смеси трет-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2-((*R*)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (**Пример 28, Стадия 3**; 227 мг, 0,291 ммоль), (2-хлор-3-метилфенил)бороновой кислоты (74,4 мг, 0,437 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (33,6 мг, 0,029 ммоль) и карбоната натрия (93 мг, 0,873 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (1,2 мл)/воду (0,300 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, а неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта (111 мг, 46%). ЖХМС рассчитано для C₄₃H₅₁ClFN₈O₄Si (M+H)⁺: m/z=825,3; получено 825,3.

Стадия 2. метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2-хлор-3-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

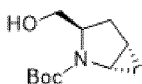
К раствору трет-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2-((*R*)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (111 мг, 0,134 ммоль) в ТГФ (0,672 мл) добавляли ТВАФ (161 мкл, 0,161 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 2 ч, затем охлаждали до КТ. Добавляли триэтиламин (56,2 мкл, 0,403 ммоль) и метилхлорформиат (15,62 мкл, 0,202 ммоль), а реакционную смесь

перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в 1:1 ДХМ/ТФУ (2 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH 2) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{34}H_{33}ClFN_8O_2$ (M+H)⁺: m/z=639,2; получено 639,2.

Пример 30. Метил(1S,3R,5S)-3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат

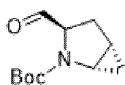


Стадия 1. трет-Бутил(1S,3R,5S)-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат



К раствору (1S,3R,5S)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (4,9 г, 21,56 ммоль) в ТГФ (71,9 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (3,61 мл, 25,9 ммоль) и изобутилхлорформат (2,83 мл, 21,56 ммоль), а реакционную смесь затем нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем фильтровали, а твердое вещество промывали ТГФ. Фильтрат охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор борогидрида натрия (1,631 г, 43,1 ммоль) в воде (~5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем гасили 1 н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (4,6 г, 100%). ЖХМС рассчитано для $C_7H_{12}NO_3^+$ (M+H-C₄H₈)⁺: m/z=158,1; получено 158,1.

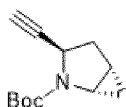
Стадия 2. трет-Бутил(1S,3R,5S)-3-формил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат



К -78°C раствору оксалилхлорида (2,077 мл, 23,73 ммоль) в ДХМ (60 мл) по каплям добавляли раствор ДМСО (3,37 мл, 47,5 ммоль) в ДХМ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин, затем по каплям добавляли раствор *трет*-бутил(1S,3R,5S)-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (4,6 г, 21,57

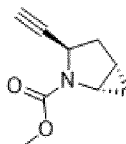
ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, затем медленно добавляли триэтиламин (9,02 мл, 64,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем нагревали до КТ и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь затем гасили 1N HCl и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NO}_3^+$ ($\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8$) $^+$: $m/z=156,1$; получено 156,1.

Стадия 3. трет-Бутил(1S,3R,5S)-3-этинил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат



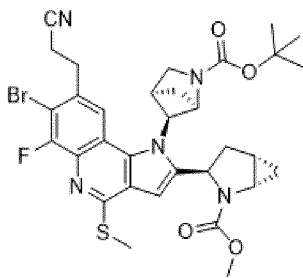
К раствору *трет*-бутил(1S,3R,5S)-3-формил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (4,6 г, 21,77 ммоль) в MeOH (72,6 мл) при 0°C добавляли карбонат калия (6,02 г, 43,5 ммоль) и по каплям добавляли диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (3,27 мл, 21,77 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ в течение ночи, затем концентрировали. Неочищенный остаток распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-50% ацетона в гексанах) с получением желаемого продукта (3,46 г, 77%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8$) $^+$: $m/z=152,1$; получено 152,1.

Стадия 4. Метил(1S,3R,5S)-3-этинил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат



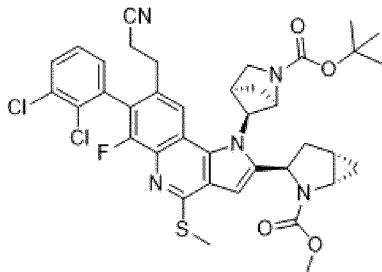
Раствор *трет*-бутил(1S,3R,5S)-3-этинил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (1 г, 4,82 ммоль) в HCl (4N в диоксане, 2,412 мл, 9,65 ммоль) перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем разбавляли ТГФ (16,08 мл) и охлаждали до 0°C . Добавляли триэтиламин (3,36 мл, 24,12 ммоль) и метилхлорформиат (0,448 мл, 5,79 ммоль), а реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (797 мг, 100%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=166,1$; получено 166,1.

Стадия 5. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((1S,3R,5S)-2-(метоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К смеси **промежуточного соединения 5** (1,5 г, 2,317 ммоль) и метил(1*S*,3*R*,5*S*)-3-этинил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (0,574 г, 3,48 ммоль) добавляли ДМФА (5,79 мл) и триэтиламин (0,969 мл, 6,95 ммоль) с последующим добавлением тетраакс(трифенилфосфин)палладия(0) (0,268 г, 0,232 ммоль) и иодида меди(I) (0,441 г, 2,317 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и снова наполнили азотом, затем перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Затем добавляли карбонат цезия (1,510 г, 4,63 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и небольшим количеством насыщ. водн. раствора гидроксида аммония, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целита. Слои фильтрата отделяли, а органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-60% ацетона в гексанах) с получением желаемого продукта (924 мг, 58%). ЖХМС рассчитано для $C_{32}H_{36}BrFN_5O_4S^+$ (M+H)⁺: m/z=684,2/686,2; получено 684,2/686,2.

*Стадия 6. трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*S*,3*R*,5*S*)-2-(метоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*



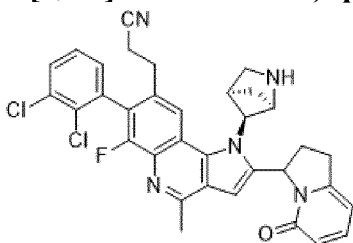
К смеси *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((1*S*,3*R*,5*S*)-2-(метоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (924 мг, 1,350 ммоль), (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (309 мг, 1,620 ммоль), фторида калия (235 мг, 4,05 ммоль) и Pd-132 (96 мг, 0,135 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (3,60 мл)/воду (0,900 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, а неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-65% ацетона в гексанах) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{38}H_{39}Cl_2FN_5O_4S^+$ (M+H)⁺: m/z=750,2/752,2; получено 750,2/752,2.

*Стадия 7. Метил(1*S*,3*R*,5*S*)-3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)тиридин-3-ил)-6-фтор-1*H*-*

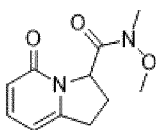
пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат

К смеси *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*S*,3*R*,5*S*)-2-(метоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (592 мг, 0,789 ммоль), *N, N*-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамида (436 мг, 1,577 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (91 мг, 0,079 ммоль) и 3-метилсалицилата меди(II) (508 мг, 2,366 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (1,971 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой и насыщ. водн. раствором гидроксида аммония, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целита. Слои фильтрата отделяли, а органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-80% ацетона в гексанах). Очищенный продукт растворяли в 1:1 ТФУ/ДХМ (10 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем концентрировали. Неочищенный остаток разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для C₄₀H₃₇Cl₂FN₇O₃⁺ (M+H)⁺: m/z=752,2/754,2; получено 752,2/754,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 9,48 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,47 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,85 (дд, J=8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 5,14 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,89 (д, J=4,9 Гц, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,54 (дд, J=8,1, 3,9 Гц, 2H), 3,43 (с, 1H), 3,07 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,96-2,82 (м, 2H), 2,70 (дт, J=15,5, 7,1 Гц, 1H), 2,58 (дд, J=12,1, 9,1 Гц, 1H), 2,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,11-1,99 (ушир. с, 1H), 1,61 (д, J=8,9 Гц, 2H), 0,94 (дт, J=9,8, 5,1 Гц, 1H), 0,67 (с, 1H).

Пример 31. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-(5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил



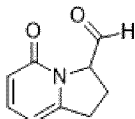
Стадия 1: N-метокси-N-метил-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-карбоксамид



В сосуд загрузили коммерчески доступную 5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-карбоновую кислоту (250 мг, 1,395 ммоль), *N, O*-диметилгидроксиламина гидрохлорид (204 мг, 2,093 ммоль), ДМФА (7 мл) и DIEA (0,675 мл, 3,86 ммоль). Реакционную смесь

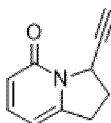
перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли НАТУ (562 мг, 1,479 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали в ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0-20% MeOH в ДХМ) с получением продукта в виде белого кристаллического твердого вещества (0,249 г, выход 80%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{15}N_2O_3^+$ (M+H)⁺: m/z=223,1; получено 223,1.

Стадия 2: 5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-карбальдегид



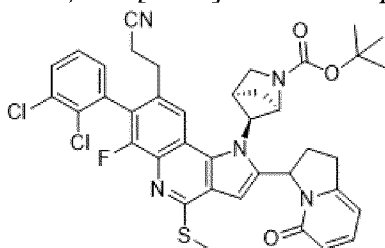
К охлажденному (-45 °С) ТГФ (11,2 мл) раствору *N*-метокси-*N*-метил-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-карбоксамид (0,25 г) добавляли 1 М раствор литийалюминийгидрида в ТГФ (1,34 мл) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при -45°С в течение 30 минут, 0°С в течение 90 минут затем охлаждали до -45 °С, и добавляли раствор гидросульфата калия (0,305 г) в воде (1,0 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры, фильтровали, и концентрировали. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,2 г, выход 100%). ЖХМС рассчитано для $C_9H_{10}NO_2$ (M+H)⁺: m/z=164,1; получено 164,1.

Стадия 3: 3-этинил-2,3-дигидроиндолизин-5(1H)-он



К охлажденному (0 °С) раствору 5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-карбальдегида (0,215 г, 1,32 ммоль) в метаноле (6,6 мл) добавляли карбонат калия (0,364 г, 2,64 ммоль) с последующим непосредственным добавлением диметил(1-диазо-2-оксипропил)фосфоната (0,217 мл, 1,45 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 0°С в течение 2 часов. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над сульфатом магния, затем концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией (0-20% MeOH в ДХМ) с получением желаемого продукта (0,114 г, выход 54%). ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_{10}NO$ (M+H)⁺: m/z=160,1; получено 160,1

Стадия 4. трет-бутил(1R, 4R, 5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-(5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

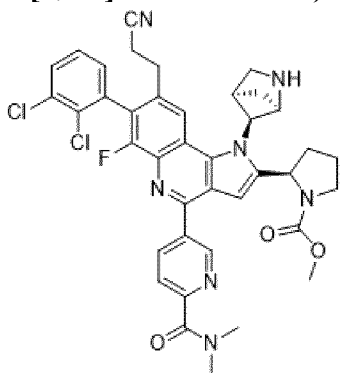


Данное соединение получали способом, аналогичным **промежуточному соединению 18**, 3-этинил-2,3-дигидроиндолизин-5(1*H*)-он заменяя 2-(триметилсилил)этил(*R*)-2-этинилпирролидин-1-карбоксилатом. ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{37}Cl_2FN_5O_3S^+$ ($M+H$)⁺: $m/z=744,2/746,2$; получено 744,2/746,2.

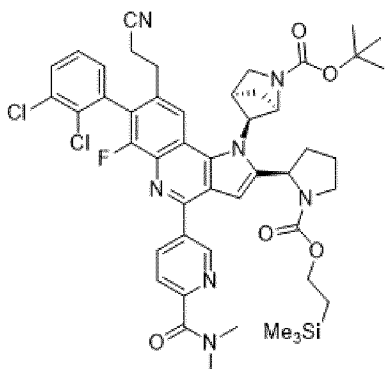
*Стадия 5. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-(5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил*

К раствору трет-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-(5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (20 мг, 0,027 ммоль) в ДХМ (0,269 мл) при 0°C добавляли *m*-ХПБК (7,22 мг, 0,032 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем гасили насыщ. раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в ТГФ (0,8 мл) и охлаждали до 0 °С. Метилмагнийбромид (3*M* в диэтиловом эфире, 8,95 мкл, 0,027 ммоль) добавляли по каплям, а реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем гасили насыщ. раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт оставляли стоять в 1:1 ДХМ/ТФУ (1 мл) в течение 15 мин, затем разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH 2) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{34}H_{29}Cl_2FN_5O^+$ ($M+H$)⁺: $m/z=612,2/614,2$; получено 612,2/614,2. После очистки был выделен один изомер. Стереохимическую конфигурацию в положении пиррола 2 не определяли.

Пример 32. Метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат



*Стадия 1. трет-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-2-((*R*)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*



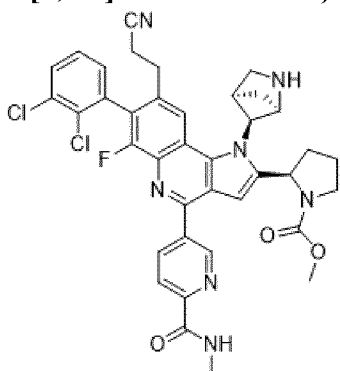
К смеси **промежуточного соединения 18** (416 мг, 0,504 ммоль), *N, N*-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамида (279 мг, 1,009 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (58,3 мг, 0,050 ммоль) и 3-метилсалицилата меди(I) (325 мг, 1,513 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (2,5 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и насыщ. водн. раствором гидроксида аммония, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0-7% MeOH в ДХМ) с получением желаемого продукта (465 мг, 99%). ЖХМС рассчитано для $C_{48}H_{55}Cl_2FN_7O_5Si^+$ (M+H)⁺: m/z=926,3/928,3; получено 926,3/928,3.

Стадия 2. Метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)тиридин-3-ил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил(1*R,4R,5S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-2-((*R*)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (465 мг, 0,502 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) добавляли ТВАФ (1 М в ТГФ, 602 мкл, 0,602 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 1 ч, затем охлаждали до 0 °С. К реакционной смеси добавляли триэтиламин (210 мкл, 1,506 ммоль) и метилхлорформиат (58,3 мкл, 0,753 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0-100% ацетона в гексанах) с получением желаемого промежуточного соединения. Давали постоять в 1:1 ТФУ/ДХМ (1 мл) в течение 15 мин, затем разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH 2) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{37}Cl_2FN_7O_3^+$ (M+H)⁺: m/z=740,2/742,2; получено 740,2/742,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 9,79-9,61 (м, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,47 (т, *J*=6,9 Гц, 1H), 8,31-8,08 (м, 2H), 7,89-7,75 (м, 2H), 7,59 (т, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,50 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 5,17 (т, *J*=8,5 Гц, 1H), 4,90 (дд, *J*=13,3, 5,7 Гц, 1H), 4,01-3,90 (м, 2H), 3,72-3,60 (м, 4H), 3,52-3,38 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,94-2,80 (м, 2H), 2,71 (дт, *J*=15,2, 7,1 Гц, 1H), 2,40-2,32 (м,

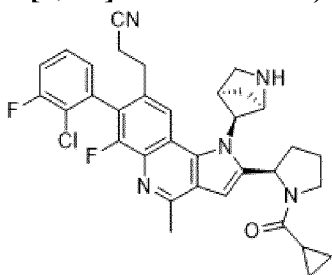
2H), 1,94-1,80 (м, 2H), 1,75-1,57 (м, 2H).

Пример 33. Метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

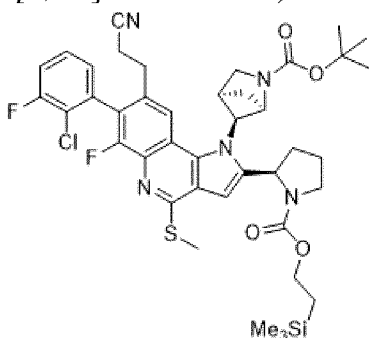


Данное соединение получали способом, аналогичным **примеру 32**, *N*-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамид заменяя *N*, *N*-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамидом на стадии 2. ЖХМС рассчитано для $C_{38}H_{35}Cl_2FN_7O_3^+$ ($M+H$)⁺: $m/z=726,2/728,2$; найдено 726,2/728,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 9,17 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,48 (дд, $J=8,1, 2,1$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,87-7,76 (м, 2H), 7,58 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 5,18 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,93 (с, 1H), 3,98 (с, 1H), 3,70 (м, 5H), 3,47 (q, $J=9,8$ Гц, 2H), 3,08 (с, 5H), 2,88 (дк, $J=12,7, 5,6$ Гц, 2H), 2,77-2,68 (м, 1H), 2,37 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 1,89 (с, 2H), 1,66 (д, $J=9,2$ Гц, 1H).

Пример 34. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2-хлор-3-фторфенил)-2-((*R*)-1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

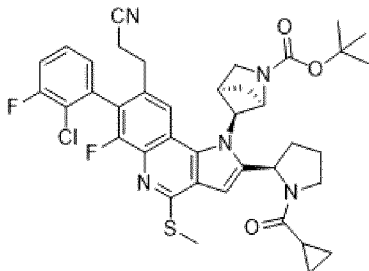


Стадия 1. трет-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-(2-хлор-3-фторфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Данное соединение получали способом, аналогичным **промежуточному соединению 18**, (2-хлор-3-фторфенил)бороновую кислоту заменяя (2,3-дихлорфенил)бороновой кислотой на стадии 2. ЖХМС рассчитано для $C_{41}H_{49}ClF_2N_5O_4SSi^+$ (M+H)⁺: m/z=808,2; найдено 808,2.

Стадия 2. трет-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-(2-хлор-3-фторфенил)-8-(2-цианоэтил)-2-((*R*)-1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



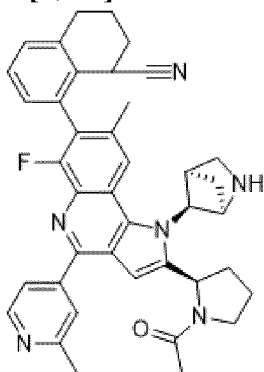
К раствору *tert*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-(2-хлор-3-фторфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (434 мг, 0,537 ммоль) в ТГФ (2,7 мл) добавляли ТВАФ (1 М в ТГФ, 644 мкл, 0,644 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Смесь затем охлаждали до КТ и добавляли триэтиламин (224 мкл, 1,610 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорид (48,8 мкл, 0,537 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (30-100% ацетона в гексанах) с получением желаемого продукта (335 мг, 85%). ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{41}ClF_2N_5O_3S^+$ (M+H)⁺: m/z=732,2; получено 732,2.

Стадия 3. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2-хлор-3-фторфенил)-2-((*R*)-1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

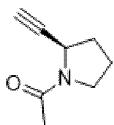
К раствору *tert*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-(2-хлор-3-фторфенил)-8-(2-цианоэтил)-2-((*R*)-1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (335 мг, 0,457 ммоль) в ДХМ (2,287 мл) при 0°C добавляли *m*-ХПБК (103 мг, 0,595 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем гасили насыщ. раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. К неочищенному продукту добавляли ТГФ (2,5 мл), а смесь охлаждали до 0 °С. Метилмагнийбромид (3 М в диэтиловом эфире, 305 мкл, 0,915 ммоль) добавляли по каплям, а реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 30 мин, затем гасили насыщ. водн. раствором хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом, а органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ/ТФУ (1:1; 2 мл), затем

перемешивали при КТ в течение 30 мин, разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH 10 затем pH 2) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{34}H_{33}ClF_2N_5O^+$ (M+H)⁺: m/z=600,2; получено 600,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,18 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=7,9, 3,9 Гц, 2H), 7,49-7,40 (м, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,34 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,39-4,20 (м, 1H), 3,98 (с, 1H), 3,73 (с, 1H), 3,59-3,46 (м, 2H), 2,87 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,82-2,69 (м, 7H), 2,30 (с, 1H), 1,96 (с, 2H), 1,86 (с, 2H), 1,25-1,17 (м, 1H), 0,81 (м, 4H).

Пример 35. 8-(2-((R)-1-Ацетилпирролидин-2-ил)-1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил

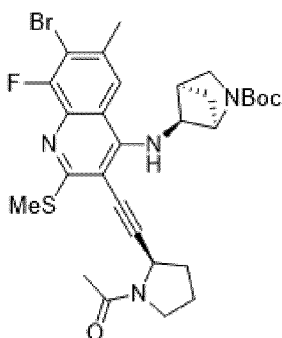


Стадия 1. (R)-1-(2-этинилпирролидин-1-ил)этан-1-он



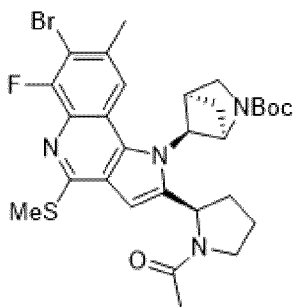
Уксусный ангидрид (1,72 мл, 18,2 ммоль) добавляли по каплям к раствору (R)-2-этинилпирролидина гидрохлорида (2 г, 15,2 ммоль) и триэтиламина (4,66 мл, 33,4 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °С, а полученную смесь перемешивали при 0°С в течение 30 минут. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали 1 N HCl, 1 N NaOH, водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_8H_{12}NO$ (M+H)⁺: m/z=138,2; получено 138,2.

Стадия 2. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-((3-(((R)-1-ацетилпирролидин-2-ил)этинил)-7-бром-8-фтор-6-метил-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



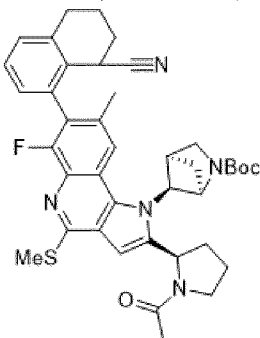
Смесь *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-8-фтор-3-иод-6-метил-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабцикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (промежуточное соединение 7, 700 мг, 1,151 ммоль), (*R*)-1-(2-этинилпирролидин-1-ил)этан-1-она (316 мг, 2,301 ммоль), хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (162 мг, 0,230 ммоль), иодида меди(I) (219 мг, 1,151 ммоль) и DIPEA (2,010 мл, 11,51 ммоль) в ДМФА (15 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли этилацетатом, последовательно промывали водой (3 раза) и соевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (элюируя градиентом 0-100% этилацетата в гексанах) с получением продукта (700 мг, выход 98%). ЖХМС рассчитано для C₂₉H₃₅BrFN₄O₃S (M+H)⁺: m/z=617,2; получено 617,1.

Стадия 3. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-((*R*)-1-ацетилпирролидин-2-ил)-7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабцикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((3-(((*R*)-1-ацетилпирролидин-2-ил)этинил)-7-бром-8-фтор-6-метил-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабцикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (600 мг, 0,972 ммоль) и Cs₂CO₃ (950 мг, 2,91 ммоль) в ДМФА (12 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли этилацетатом, последовательно промывали водой (3 раза) и соевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (600 мг, выход 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для C₂₉H₃₅BrFN₄O₃S (M+H)⁺: m/z=617,2; получено 617,1.

Стадия 4. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-((*R*)-1-ацетилпирролидин-2-ил)-7-(8-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабцикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил(*1R, 4R, 5S*)-5-(2-((*R*)-1-ацетилпирролидин-2-ил)-7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (125 мг, 0,202 ммоль), бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия(II) (43,0 мг, 0,061 ммоль), 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрила (172 мг, 0,607 ммоль) и K_3PO_4 (129 мг, 0,607 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а растворитель удаляли в вакууме, а остаток очищали флэш-хроматографией (элюируя градиентом 0~100% этилацетата в гексанах) с получением желаемого продукта (100 мг, выход 71%). ЖХМС рассчитанный для $C_{40}H_{45}FN_5O_3S$ (M+H)⁺: m/z=694,3; получено 694,3.

Стадия 5: 8-(2-((R)-1-Ацетилпирролидин-2-ил)-1-((1R, 4R, 5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-(2-метилтиридин-4-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил

Смесь *трет*-бутил(*1R, 4R, 5S*)-5-(2-((*R*)-1-ацетилпирролидин-2-ил)-7-(8-циано-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (100 мг, 0,144 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (95 мг, 0,432 ммоль), 3-метилсалицилата меди(I) (111 мг, 0,519 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (50,0 мг, 0,043 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 105°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ТФУ (2 мл) и ДХМ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли CH_3CN , который затем очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением продукта в виде соли ТФУ в форме белого аморфного порошка.

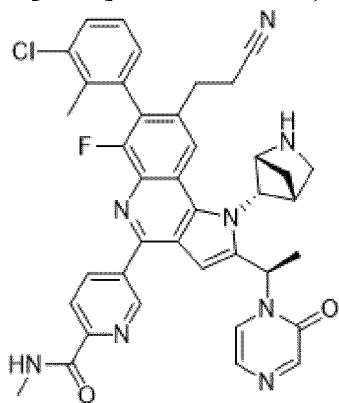
Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{40}FN_6O$ (M+H)⁺: m/z=639,3; найдено 639,3.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{40}FN_6O$ (M+H)⁺: m/z=639,3; получено 639,3. Это представляет собой желаемый пик. ¹H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,30 (с, 1H), 8,81 (д, *J*=5,5 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05-7,96 (м, 2H), 7,46 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,35 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,14 (д, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,62 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 5,24 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 4,62 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 3,96 (дт, *J*=6,4, 3,2 Гц, 1H), 3,89 (т, *J*=4,3 Гц, 1H), 3,83 (т, *J*=9,2 Гц, 1H), 3,77 (с, 1H), 3,55 (тд, *J*=10,0, 7,0 Гц, 1H), 3,46-3,40 (м, 1H), 3,06-2,87 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,41-2,35 (м, 4H), 2,34-2,25 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,13-2,09 (м, 1H) 2,05-1,78 (м, 5H), 1,75-1,67 (м, 1H), 1,58 (д, *J*=9,2 Гц, 1H).

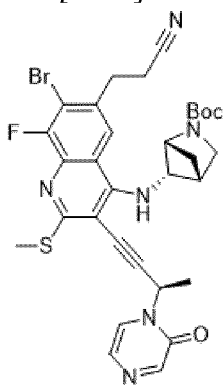
Диастереомер 3. Пик 3. ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{40}FN_6O$ (M+H)⁺: m/z=639,3; получено 639,3.

Пример 36: 5-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-

пирроло[3,2-с]хинолин-4-ил)-N-метилпиколинамид

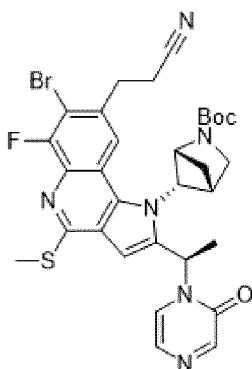


Стадия 1: *tert*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-3-((*R*)-3-(2-оксотиазин-1(2*H*)-ил)бут-1-ин-1-ил)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



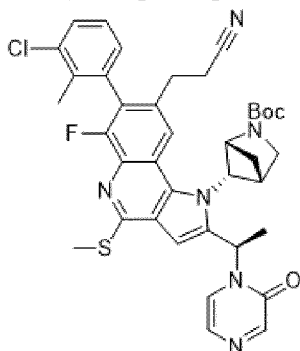
Смесь *tert*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (2,70 г, 4,17 ммоль, **промежуточного соединения 5**), (*R*)-1-(бут-3-ин-2-ил)пирозин-2(1*H*)-она (1,24 г, 8,34 ммоль, **промежуточное соединение 20**), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,96 г, 0,83 ммоль), CuI (0,32 г, 1,67 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (7,3 мл, 41,7 ммоль) в ДМФА (21,0 мл) продували N₂ и нагревали до 70°C в течение 1 ч. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС рассчитано для C₃₁H₃₃BrFN₆O₃S (M+H)⁺: m/z=667,1; получено 667,1.

Стадия 2: *tert*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-(2-оксотиазин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Смесь *tert*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-3-((*R*)-3-(2-оксопиперазин-1(2*H*)-ил)бут-1-ин-1-ил)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (2,00 г, 3,00 ммоль) и карбоната цезия (2,93 г, 9,00 ммоль) в DMA (6,0 мл) нагревали при 100°C в течение 0,5 ч. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Водный слой экстрагировали EA, промывали солевым раствором, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС рассчитано для C₃₁H₃₃BrFN₆O₃S (M+H)⁺: m/z=667,1; получено 667,2.

Стадия 3: tert-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-(3-хлор-2-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-(2-оксопиперазин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Смесь *tert*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-(2-оксопиперазин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (173 мг, 0,26 ммоль), (3-хлор-2-метилфенил)бороновой кислоты (88 мг, 0,52 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (45 мг, 0,039 ммоль), фосфата калия (220 мг, 1,04 ммоль) в диоксане (1,2 мл) и воде (0,12 мл) продували N₂ и нагревали при 100°C в течение 2 ч. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Водный слой экстрагировали EA, промывали солевым раствором, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС рассчитано для C₃₈H₃₉ClFN₆O₃S (M+H)⁺: m/z=713,2; получено 713,3.

Стадия 4: 5-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((R)-1-(2-оксопиперазин-1(2H)-ил)этил)-1H-

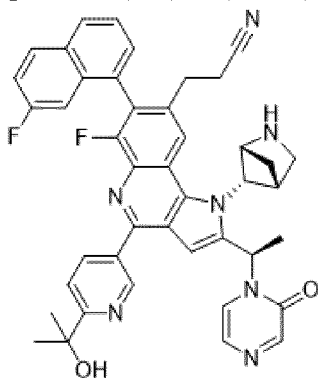
пирроло[3,2-с]хинолин-4-ил)-N-метилтиколинамид

Смесь *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-(3-хлор-2-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-(2-оксопиразин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (50 мг, 0,070 ммоль), *N*-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамида (74 мг, 0,28 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)-палладия(0) (41 мг, 0,035 ммоль), 3-метилсалицилата меди(I) (68 мг, 0,32 ммоль) в диоксане (0,35 мл) продували N₂ и нагревали до 120°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит и концентрировали. К остатку добавляли каплю MeCN и 2 М раствор HCl в диоксане (2 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, и очищали препаративной ВЭЖХ (pH 2). Указанное в заголовке соединение выделяли в виде пары атропоизомеров. ¹H ЯМР собирали на солях ТФУ смеси двух атропомеров. ¹H NMR (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,51 (шир., 2H), 9,31 (дд, *J*=5,8, 2,2 Гц, 1H), 9,08 (дд, *J*=5,8, 2,2 Гц, 1H), 8,90 (м, 1H), 8,88 (м, 1H), 8,68 (тд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 8,47 (тд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 8,34 (шир., 2H), 8,31 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,25-8,16 (м, 5H), 7,98 (м, 1H), 7,65-7,60 (м, 2H), 7,58 (дд, *J*=8,5, 4,5 Гц, 1H), 7,52 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,26 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,01-6,91 (м, 1H), 6,40 (дд, *J*=10,5 Гц, 1H), 6,30 (м, 1H), 6,09 (м, 1H), 5,74 (м, 1H), 5,26 (м, 1H), 5,16 (м, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,04 (м, 2H), 2,89-2,63 (м, 12H), 2,18 (м, 3H), 2,13 (м, 2H), 2,06 (м, 3H) 1,85 (м, 3H), 1,79 (м, 3H), 1,52 (д, *J*=9,2 Гц, 2H).

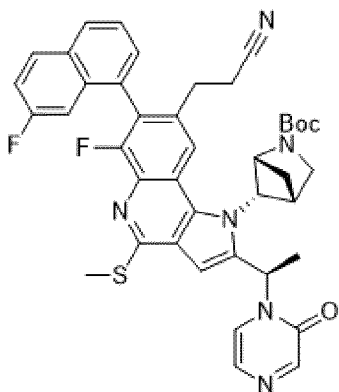
Атропоизомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для C₃₉H₃₅ClFN₈O₂ (M+H)⁺: m/z=701,3; получено 701,2.

Атропоизомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для C₃₉H₃₅ClFN₈O₂ (M+H)⁺: m/z=701,3; получено 701,2.

Пример 37: 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((*R*)-1-(2-оксопиразин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил



Стадия 1: *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-(2-оксопиразин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

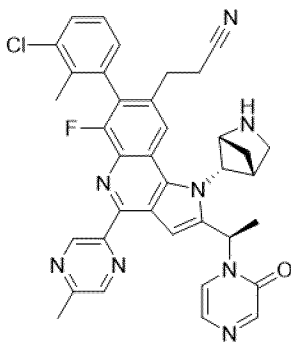


Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 36, стадии 3**, используя 2-(7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо (3-хлор-2-метилфенил)бороновой кислоты. ЖХМС рассчитано для $C_{41}H_{39}F_2N_6O_3S$ (M+H)⁺: m/z=733,3; получено 733,2.

Стадия 2: 3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)тиридин-3-ил)-2-((R)-1-(2-оксопирозин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 36, стадии 4**, используя *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(метилтио)-2-((R)-1-(2-оксопирозин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат вместо *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-(3-хлор-2-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((R)-1-(2-оксопирозин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2-((триметилсилил)окси)пропан-2-ил)пиридин вместо *N*-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамида. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде смеси двух атропоизомеров. ЖХМС рассчитано для $C_{43}H_{38}F_2N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z=722,3; найдено 722,2. ¹H ЯМР собирали на солях ТФУ смеси двух атропомеров. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,45 (шир., 2H), 9,21 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 9,19 (шир., 2H), 9,03 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,49 (т, *J*=6,6 Гц, 1H), 8,35-8,15 (м, 7H), 8,08 (м, 1H), 7,94 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,85 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,76-7,65 (м, 4H), 7,61 (д, *J*=6,6 Гц, 1H), 7,58-7,49 (м, 4H), 7,32 (м, 1H), 7,14 (д, *J*=10,2 Гц, 1H), 7,09 (д, *J*=9,4 Гц, 1H), 7,06-6,94 (м, 1H), 6,88 (д, *J*=10,2 Гц, 1H), 6,46 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,12 (м, 1H), 5,74 (м, 1H), 5,38-5,24 (м, 1H), 5,18 (д, *J*=12,1 Гц, 1H), 5,15-4,95 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,95-3,80 (м, 1H), 3,59 (шир., 2H), 3,40 (м, 2H), 3,04 (м, 2H), 2,95-2,66 (м, 8H), 2,16 (м, 2H), 1,89 (м, 3H), 1,80 (м, 3H), 1,55 (с, 6H), 1,52 (м, 2H), 1,50 (с, 6H).

Пример 38: 3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-фтор-4-(5-метилпирозин-2-ил)-2-((R)-1-(2-оксопирозин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

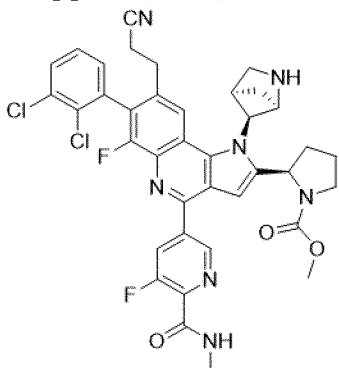


Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 36, стадии 4**, используя 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин вместо *N*-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамида. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде пары атропоизомеров.

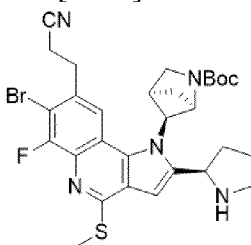
Атропоизомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для $C_{37}H_{33}ClFN_8O$ $(M+H)^+$: $m/z=659,2$; получено 659,2.

Атропоизомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для $C_{37}H_{33}ClFN_8O$ $(M+H)^+$: $m/z=659,2$; получено 659,2.

Пример 39. Метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(5-фтор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат



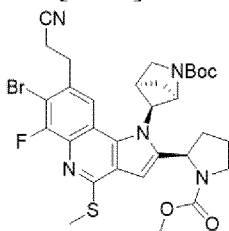
*Стадия 1. трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*



К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-3-(((*R*)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)этинил)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (5,63 г, 7,42 ммоль, **Пример 28, Стадия 1**) в ДМФА (37,1 мл) добавляли карбонат цезия (7,25 г, 22,26 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. После полной циклизации по данным

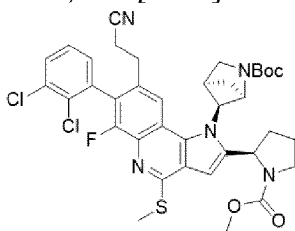
ЖХМС, добавляли фторид цезия (4,51 г, 29,7 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 90 °С. Через 3 ч реакцию разбавляли ДХМ и 5% водным раствором LiCl. Органические фазы промывали три раза 5% водным раствором LiCl, а затем солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{29}H_{34}BrFN_5O_2S^+$ (M+H)⁺: m/z=614,2/616,2; найдено 614,2/616,2.

Стадия 2. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((R)-1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((R)-пирролидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (2,5 г, 4,07 ммоль) в ТГФ (20,3 мл) при 0 °С добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (4,26 мл, 24,4 ммоль) и метилкарбонохлоридат (0,63 мл, 8,14 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Желаемый продукт выделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-60% ацетона/гексанов. ЖХМС рассчитано для $C_{31}H_{36}BrFN_5O_4S^+$ (M+H)⁺: m/z=672,2/674,2; найдено 672,1/674,1.

Стадия 3. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((R)-1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



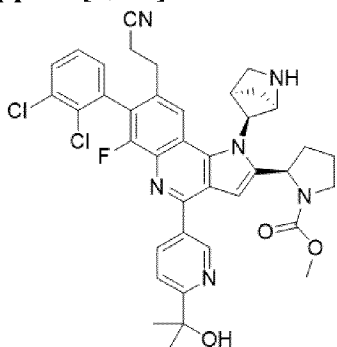
К смеси *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((R)-1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (2,03 г, 3,02 ммоль), (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (1,15 г, 6,04 ммоль), фторита калия (0,526 г, 9,05 ммоль) и Pd-132 (214 мг, 0,302 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (12,1 мл)/воду (3,02 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 100 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, а неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0-80%

ацетон/гексаны) с получением желаемого продукта (1,90 г, 85%). ЖХМС рассчитано для $C_{37}H_{39}Cl_2FN_5O_4S^+$ ($M+H$)⁺: $m/z=738,2/740,2$; получено 738,1/740,1.

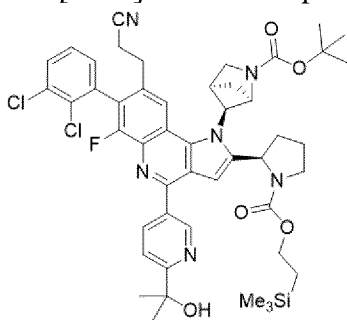
Стадия 4. Метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(5-фтор-6-(метилкарбамоил)тиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((R)-1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (20 мг, 0,027 ммоль), **промежуточного соединения 21** (27 мг, 0,135 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (3,1 мг, 2,71 мкмоль) и 3-метилсалицилата меди(I) (17 мг, 0,081 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (0,22 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и насыщенным водн. раствором гидроксида аммония, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт перемешивали в 1:1 ТФУ/ДХМ (1 мл) в течение 30 мин, затем концентрировали. Желаемый продукт очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХМС рассчитано для $C_{38}H_{34}Cl_2F_2N_7O_3^+$ ($M+H$)⁺: $m/z=744,2/746,2$; получено 744,1/746,1.

Пример 40. Метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат



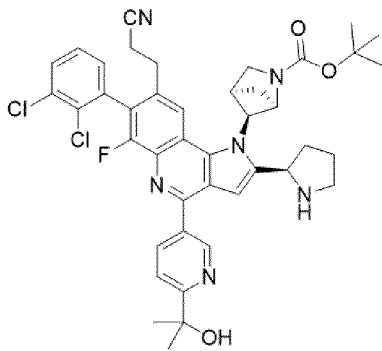
Стадия 1. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)тиридин-3-ил)-2-((R)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К смеси **промежуточного соединения 18** (380 мг, 0,46 ммоль), 5-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2-((триметилсилил)окси)пропан-2-ил)пиридина (232 мг, 0,69 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (53 мг, 0,046 ммоль) и 3-метилсалицилата меди(I) (297 мг, 1,38 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (3,7 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и насыщенным водн. раствором гидроксида аммония, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0-7% MeOH/ДХМ) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{48}H_{56}Cl_2FN_6O_5Si^+$ (M+H)⁺: m/z=913,3/915,3; получено 913,4/915,3.

Стадия 2. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((R)-пирролидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



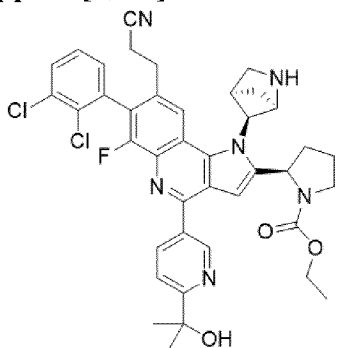
К раствору *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((R)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (306 мг, 0,34 ммоль) в ДМФА (1,67 мл) добавляли фторид цезия (203 мг, 1,34 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 90 °C. Через 1 ч реакцию разбавляли ДХМ и 5% водным раствором LiCl. Органические фазы промывали три раза 5% водным раствором LiCl, а затем солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{42}H_{44}Cl_2FN_6O_3^+$ (M+H)⁺: m/z=769,3/771,3; найдено 769,3/771,3.

Стадия 3. Метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((R)-пирролидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (25 мг, 0,032 ммоль) в ТГФ (0,16 мл) охлаждали до 0°C добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,045 мл, 0,325 ммоль) и метилкарбонохлоридат (3,76 мкл, 0,049 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический

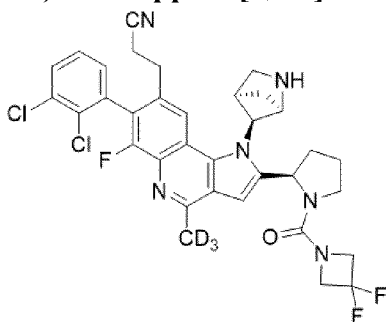
слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт перемешивали в 1:1 ТФУ/ДХМ (1 мл) в течение 30 мин, затем концентрировали. Желаемый продукт очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{38}Cl_2FN_6O_3^+$ (M+H)⁺: m/z=727,2/729,2; получено 727,3/729,3. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,53-9,40 (м, 1H), 9,10 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,54-8,48 (м, 1H), 8,23-8,19 (м, 2H), 8,02 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,85 (дд, *J*=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (т, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 6,71-6,64 (м, 1H), 5,65 (с, 1H), 5,17 (т, *J*=7,9 Гц, 1H), 4,92 (дд, *J*=15,7, 6,0 Гц, 1H), 4,04-3,91 (м, 1H), 3,74-3,59 (м, 5H), 3,55-3,38 (м, 2H), 3,10-3,03 (м, 1H), 2,96-2,81 (м, 2H), 2,75-2,64 (м, 1H), 2,42-2,29 (м, 2H), 1,93-1,80 (м, 2H), 1,75-1,59 (м, 2H), 1,57 (с, 6H).

Пример 41. Этил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

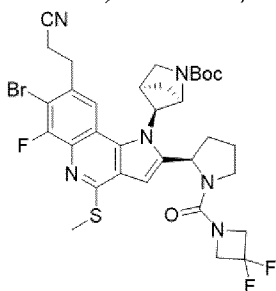


Данное соединение получали способом, аналогичным **примеру 40**, этилкарбонохлоридатом заменяя метилкарбонохлоридат на стадии 3. ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{40}Cl_2FN_6O_3^+$ (M+H)⁺: m/z=741,3/743,2; найдено 741,4/743,4. ¹H ЯМР (соль ТФУ, ротамеры, 600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,38-9,26 (м, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,47-8,39 (м, 1H), 8,21-8,11 (м, 2H), 7,97 (дд, *J*=10,9, 8,2 Гц, 1H), 7,85 (дд, *J*=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (т, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,50 (т, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 5,15 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 4,98-4,88 (м, 2H), 4,22-4,05 (м, 2H), 4,02-3,92 (м, 1H), 3,71-3,57 (м, 2H), 3,55-3,37 (м, 2H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,95-2,82 (м, 2H), 2,72-2,63 (м, 1H), 2,44-2,31 (м, 2H), 1,96-1,80 (м, 2H), 1,72-1,59 (м, 2H), 1,55 (с, 6H), 1,27 (т, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,17 (т, *J*=7,1 Гц, 1H).

Пример 42. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-2-((*R*)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метил-*d*₃)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

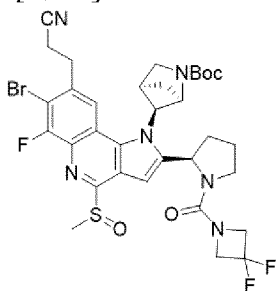


Стадия 1. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-((R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



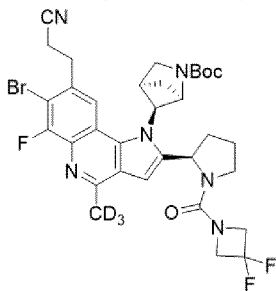
К раствору *tert*-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((R)-пирролидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (1,51 г, 2,46 ммоль, **Пример 39, Стадия 1**) и *N, N*-диизопропилэтиламина (1,29 мл, 7,37 ммоль) в ТГФ (12,3 мл) при 0°C добавляли трифосген (0,292 г, 0,983 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, во время которого добавляли 3,3-дифторазетидина гидрохлорид (0,382 г, 2,95 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (1,29 мл, 7,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя 0-70% ацетон/гексаны. ЖХМС рассчитано для C₃₃H₃₇BrF₃N₆O₃S⁺ (M+H)⁺: m/z=733,2/735,2; найдено 733,1/735,1.

Стадия 2. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-((R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метилсульфинил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору *tert*-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-((R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (1,12 г, 1,53 ммоль) в этилацетате (30,5 мл) при 0°C добавляли *m*-ХПБК (0,790 г, 2,29 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для C₃₃H₃₇BrF₃N₆O₄S⁺ (M+H)⁺: m/z=749,2/751,2; найдено 749,2/751,1.

Стадия 3. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-((R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метил- d_3)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



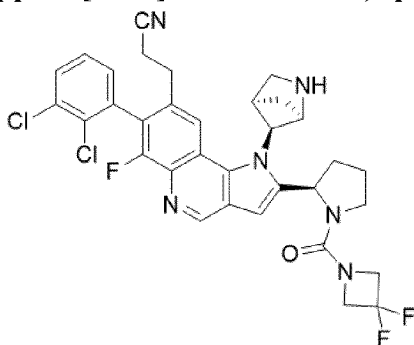
К раствору *трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-((R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метилсульфинил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата* (1,14 г, 1,52 ммоль) в ТГФ (7,6 мл) при 0°C по каплям добавляли (метил- d_3)магниййодид (1М в диэтиловом эфире, 1,98 мл, 1,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли дополнительный эквивалент раствора (метил- d_3)магниййодида. Через 30 мин наблюдали полное превращение исходного материала, а реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом, а органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя 0-70% этилацетата/гексанов. ЖХМС рассчитано для $C_{33}H_{34}D_3BrF_3N_6O_3^+$ (M+H)⁺: m/z=704,2/706,2; найдено 704,2/706,2.

Стадия 4. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-2-((R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метил- d_3)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

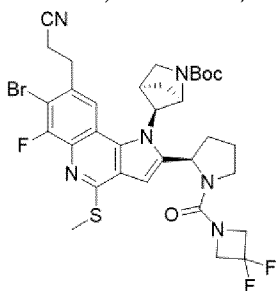
К смеси *трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-((R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метил- d_3)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата* (0,150 г, 0,213 ммоль), (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (0,081 г, 0,426 ммоль), фторида калия (0,037 г, 0,639 ммоль) и Pd-132 (15 мг, 0,021 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (0,85 мл)/воду (0,21 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, а силикагель, функционализированный тиолом, SiliaMetS (Silicycle, номер по каталогу R51030B, 200 мг), затем перемешивали при КТ в течение 5 минут. Суспензию фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой. Смесь экстрагировали этилацетатом, а органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт выделяли препаративной ВЭЖХ (рН 10). После концентрирования на испарителе EZ-2 продукт перемешивали в 1:1 ТФУ/ДХМ (3 мл) в течение 30 мин, затем концентрировали. Желаемый продукт очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХМС рассчитано для $C_{34}H_{29}D_3Cl_2F_3N_6O^+$ (M+H)⁺: m/z=670,2/672,2; получено 670,3/672,3. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,48-9,37 (м, 1H), 8,23-8,11 (м, 2H), 7,86 (дд, J=8,2, 1,5 Гц,

1H), 7,59 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,47 (дд, $J=7,6$, 1,5 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,64-5,57 (м, 1H), 5,29-5,22 (м, 1H), 4,87 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,60-4,48 (м, 4H), 4,00-3,94 (м, 1H), 3,82-3,75 (м, 1H), 3,65-3,57 (м, 1H), 3,47-3,38 (м, 2H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,92-2,81 (м, 2H), 2,72-2,63 (м, 1H), 2,37-2,27 (м, 2H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,78-1,67 (м, 2H), 1,62-1,57 (м, 1H).

Пример 43. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-2-((R)-1-(3,3-дифторацетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил



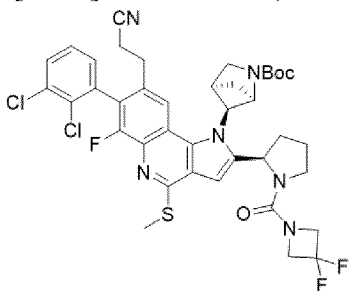
Стадия 1. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-((R)-1-(3,3-дифторацетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((R)-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (2,24 г, 2,95 ммоль, **пример 39**, **стадия 1** в ДМФА (14,8 мл) добавляли фторид цезия (1,79 г, 11,8 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 1 ч. Реакционный раствор затем разбавляли ДХМ и 5% водным раствором LiCl. Органические фазы промывали три раза 5% водным раствором LiCl, затем солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Остаток растворяли в ТГФ (14,8 мл) и охлаждали до 0 °С. Добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,55 мл, 8,86 ммоль) с последующим добавлением трифосгена (0,350 г, 1,18 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем добавляли 3,3-дифторацетидина гидрохлорид (0,459 г, 3,54 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (1,55 мл, 8,86 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. По завершении реакционную смесь затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя 0-70% ацетона/гексаны. ЖХМС рассчитано для

$C_{33}H_{37}BrF_3N_6O_3S^+$ (M+H)⁺: m/z=733,2/735,2; получено 733,1/735,1.

Стадия 2. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-2-((R)-1-(3,3-дифторацетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

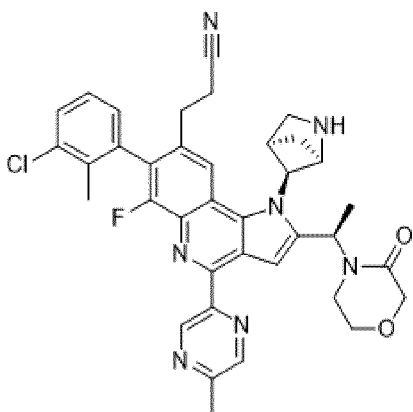


Данное соединение получали способом, аналогичным **примеру 39, стадии 3, трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-2-((R)-1-(3,3-дифторацетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилатом** заменяя *трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((R)-1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*. ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{40}Cl_2F_3N_6O_3S^+$ (M+H)⁺: m/z=799,2/801,2; получено 799,2/801,2.

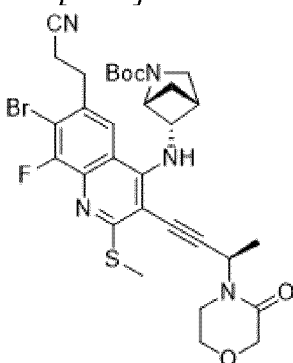
Стадия 3. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-2-((R)-1-(3,3-дифторацетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

К раствору *трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-2-((R)-1-(3,3-дифторацетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата* (30 мг, 0,038 ммоль) в этилацетате (0,75 мл) при 0°C добавляли *м-ХПБК* (32 мг, 0,094 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворяли в уксусной кислоте (0,75 мл) и добавляли цинк (30 мг, 0,459 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, фильтровали через слой целита и концентрировали. Неочищенный продукт перемешивали в 1:1 ТФУ/ДХМ (1 мл) в течение 30 мин, затем концентрировали. Желаемый продукт очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХМС рассчитано для $C_{33}H_{30}Cl_2F_3N_6O^+$ (M+H)⁺: m/z=653,2/655,2; получено 653,2/655,1.

Пример 44: 3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-фтор-4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

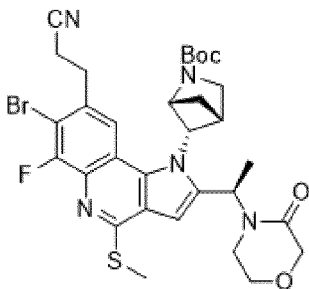


Стадия 1: *трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-3-((R)-3-(3-оксоморфолино)бут-1-ин-1-ил)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*



Раствор *трет-бутил(1R,4R,5S)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата* (**Промежуточное соединение 5**, 3 г, 4,63 ммоль), (*R*)-4-(бут-3-ин-2-ил)морфолин-3-она (**Промежуточное соединение 19**, 1,42 г, 9,27 ммоль), DIPEA (8,09 мл, 46,3 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (1,07 г, 0,927 ммоль) и иодида меди(I) (0,353 г, 1,854 ммоль) в ДМФА (25 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС рассчитано для C₃₁H₃₆BrFN₅O₄S⁺ (M+H)⁺: m/z=672,2; получено 672,2.

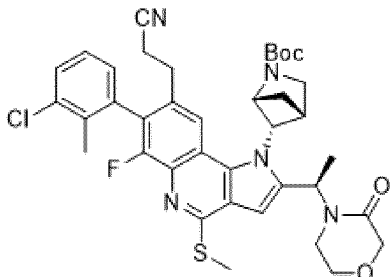
Стадия 2: *трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-((7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*



Раствор *трет-бутил(1R,4R,5S)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-3-((R)-3-(3-оксоморфолино)бут-1-ин-1-ил)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата* (3,2 г, 4,76 ммоль) и карбоната цезия (4,65 г, 14,27 ммоль) в ДМФА (50 мл)

перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС рассчитано для $C_{31}H_{36}BrFN_5O_4S^+$ (M+H)⁺: m/z=672,2; получено 672,2.

Стадия 3: трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(7-(3-хлор-2-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

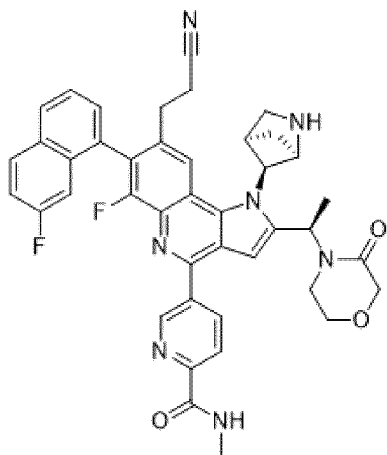


Раствор *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (2,16 г, 3,21 ммоль), (3-хлор-2-метилфенил)бороновой кислоты (1,09 г, 6,42 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,742 г, 0,642 ммоль) и фосфата калия (1,70 г, 8,03 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС рассчитано для $C_{38}H_{42}ClFN_5O_4S^+$ (M+H)⁺: m/z=718,3; получено 718,3.

Стадия 4: 3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-фтор-4-(5-метилтиразин-2-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

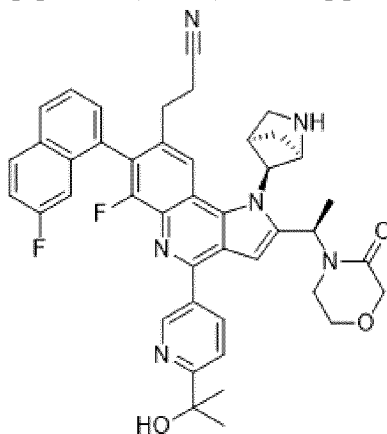
Раствор *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-(3-хлор-2-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (1,25 г, 1,74 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (1,00 г, 0,870 ммоль), 3-метилсалицилата меди(I) (1,87 г, 8,70 ммоль) и 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразина (1,92 г, 8,70 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через тиоловый silica gel картридж и концентрировали. Остаток перемешивали в 1:1 ДХМ/ТФУ (30 мл) в течение 30 мин, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (pH 2). ЖХМС рассчитано для $C_{37}H_{36}ClFN_7O_2^+$ (M+H)⁺: m/z=664,3; получено 664,4. ¹H ЯМР (500 МГц, DMF-d₇) δ 9,71 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,81 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,49 (м, 2H), 6,38 (q, J=6,3 Гц, 1H), 5,07 (м, 1H), 4,63 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,21 (д, J=16,5 Гц, 1H), 4,16 (д, J=16,5 Гц, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 2,96 (м, 2H), 2,91 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,60 (м, 1H), 2,52 (д, J=8,6 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,94 (д, J=7,0 Гц, 1H), 1,69 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,36 (д, J=8,6 Гц, 1H), 1,22 (д, J=7,0 Гц, 1H).

Пример 45. 5-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-ил)-N-метилпиколинамид



Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 44**, используя 2-(7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо (3-хлор-2-метилфенил)бороновой кислоты на *стадии 3* и N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамид вместо 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразина на *стадии 4*. ЖХМС рассчитано для $C_{42}H_{38}F_2N_7O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=726,3$; найдено 726,4. ¹H NMR (соль ТФУ, смесь атропомеров, ротамеров, 600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,53 (м, 1H), 9,25 (м, 1H), 8,89 (м, 1H), 8,61 (м, 1H), 8,43-8,14 (м, 4H), 7,77-7,48 (м, 3H), 7,26-6,80 (м, 2H), 5,98-5,75 (м, 1H), 5,71-5,40 (м, 1H), 5,24-4,91 (м, 1H), 4,26 (м, 2H), 4,10-2,99 (м, 5H), 2,98-2,53 (м, 7H), 2,49-1,92 (м, 3H), 1,71-1,49 (м, 4H).

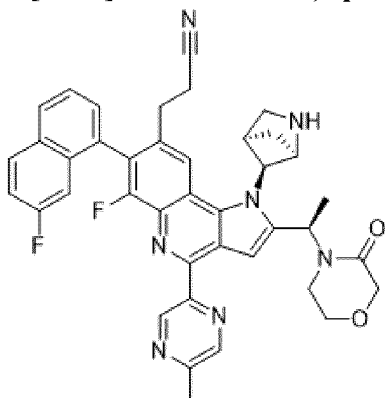
Пример 46. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((*R*)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил



Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 44**, используя 2-(7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо (3-хлор-2-метилфенил)бороновую кислоту на *стадии 3*, и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2-((триметилсилил)окси)пропан-2-ил)пиридин вместо 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразина на *стадии 4*. ЖХМС рассчитано для $C_{43}H_{41}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=727,3$; получено 727,4. ¹H ЯМР (соль ТФУ, смесь атропоизомеров, ротамеров, 600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,54 (м, 1H), 9,15 (м, 1H), 8,51-8,14 (м, 4H), 7,93 (м, 1H), 7,76-7,48 (м, 3H), 7,26-6,82 (м, 2H), 5,99-5,78 (м, 1H), 5,69-5,36 (м, 1H), 5,25-4,90 (м, 1H), 4,24 (м, 2H), 4,11-2,98 (м, 5H), 2,98-2,54 (м, 4H), 2,48-1,90 (м, 3H), 1,73-

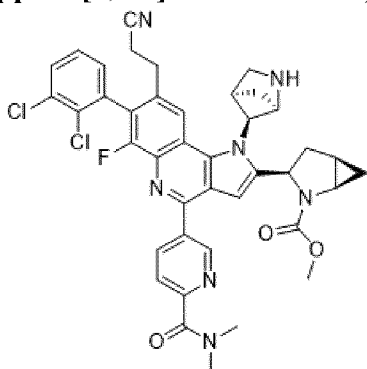
1,38 (м, 10H).

Пример 47. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((*R*)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил



Данное соединение получали согласно методике, описанной в **примере 44**, используя 2-(7-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо (3-хлор-2-метилфенил)бороновой кислоты на *стадии 3*. ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{36}F_2N_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=684,3$; получено 684,4. ¹H ЯМР (соль ТФУ, смесь атропоизомеров, ротамеров, 600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,59 (м, 1H), 9,49 (м, 0,7H), 9,20 (м, 0,3H), 8,82 (м, 1H), 8,40-8,30 (м, 1,5H), 8,27-8,16 (м, 2,5H), 7,87-7,61 (м, 4H), 7,55 (м, 1H), 7,16 (м, 0,5H), 6,92 (м, 0,5H), 5,93 (м, 0,7H), 5,77 (м, 0,3H), 5,67 (м, 0,3H), 5,44 (м, 0,7H), 5,21-4,89 (м, 1H), 4,35-4,12 (м, 2,3H), 4,05-3,38 (м, 3,3H), 3,14-1,86 (м, 11H), 1,74-1,46 (м, 4,4H).

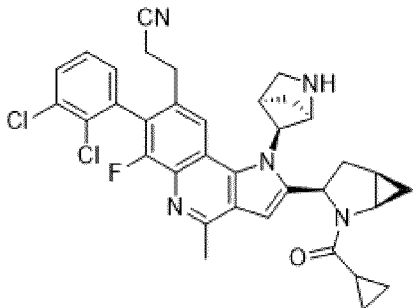
Пример 48. Метил(1*R*,3*R*,5*R*)-3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат



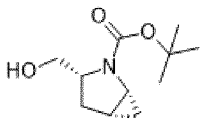
Данное соединение получали способом, аналогичным **примеру 30**, используя 2-(*трет*-бутил)-3-этил(1*R*,3*R*,5*R*)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат вместо 2-(*трет*-бутил)-3-этил(1*S*,3*R*,5*S*)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата на *стадии 1*. ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{37}Cl_2FN_7O_3^+$ ($M+H$)⁺: $m/z=752,2/754,2$; получено 752,2/754,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,91-9,76 (м, 1H), 9,15-9,06 (м, 1H), 8,42 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,84 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,50 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 5,66 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 4,86 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,93-3,77 (м, 2H), 3,75 (с, 1H), 3,67 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,49-3,26 (м, 1H), 3,10-3,05 (м, 4H), 3,04

(д, $J=1,9$ Гц, 3H), 2,91 (дт, $J=12,6, 6,6$ Гц, 2H), 2,87-2,79 (м, 1H), 2,73 (тд, $J=15,7, 7,4$ Гц, 1H), 2,31 (с, 1H), 2,14-1,98 (м, 1H), 1,71-1,56 (м, 2H), 1,19 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 0,71-0,61 (м, 1H), 0,60-0,41 (м, 1H).

Пример 49. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(циклопропанкарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

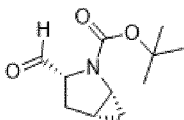


Стадия 1. трет-Бутил(1*R*,3*R*,5*R*)-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат



К раствору 2-(*tert*-бутил) 3-этил(1*R*,3*R*,5*R*)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата (4,243 г, 16,62 ммоль) в тетрагидрофуране (83 мл) при 0°C добавляли ЛАГ (0,757 г, 19,94 ммоль, 2М в ТГФ), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем охлаждали до 0 °С. Реакционную смесь гасили последовательным добавлением 760 мкл воды, 760 мкл 15% NaOH и 2,3 мл воды. После перемешивания при КТ в течение 30 мин, смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (2,78 г, 79%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{20}NO_3^+$ (M+H)⁺: m/z=214,1; получено 214,2.

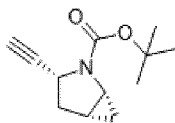
Стадия 2. трет-Бутил(1*R*,3*R*,5*R*)-3-формил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат



К раствору оксалилхлорида (1,372 мл, 15,67 ммоль) в ДХМ (60 мл) при -78°C по каплям добавляли ДМСО (1,112 мл, 15,67 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин, затем по каплям добавляли раствор *tert*-бутил(1*R*,3*R*,5*R*)-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (2,78 г, 13 ммоль) из предыдущей стадии в ДХМ (5 мл). Перемешивание продолжали еще 45 минут, после чего добавляли триэтиламин (5,46 мл, 39,2 ммоль). Еще через 45 минут при -78 °С, реакционную смесь переносили на ледяную баню и перемешивали в течение 15 мин, затем гасили водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали 1N HCl, водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт

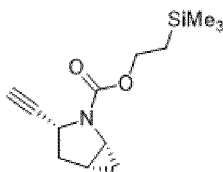
использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (2,5 г, 91%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{18}NO_3^+$ ($M+H$) $^+$: $m/z=212,1$; получено 212,2.

Стадия 3. трет-Бутил(1R,3R,5R)-3-этинил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат



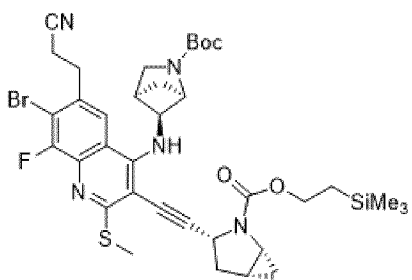
К раствору *трет*-бутил(1R,3R,5R)-3-формил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (2,498 г, 11,82 ммоль) в MeOH (60 мл) при 0°C добавляли карбонат калия (3,27 г, 23,65 ммоль) и диметил(1-диазо-2-оксипропил)фосфонат (1,775 мл, 11,82 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток распределяли между водой и этилацетатом, а органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{18}NO_2^+$ ($M+H$) $^+$: $m/z=208,1$; получено 208,2.

Стадия 4. 2-(Триметилсилил)этил(1R,3R,5R)-3-этинил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат



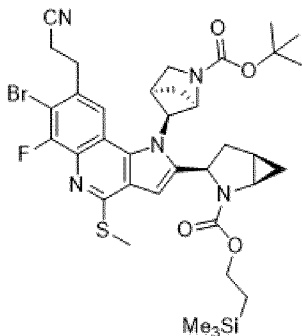
Раствор *трет*-бутил(1R,3R,5R)-3-этинил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (2,451 г, 11,82 ммоль) в 4N HCl в диоксане (20 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток растворяли в ацетонитриле (40 мл) и добавляли триэтиламин (8,24 мл, 59,1 ммоль). Через 5 мин 1-[2-триметилсилил)этоксикарбонилокси]пирролидин-2,5-дион (3,07 г, 11,82 ммоль) добавляли в виде твердого вещества, а реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-50% этилацетата в гексанах) с получением желаемого продукта (1,94, 65%). ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{22}NO_2Si^+$ ($M+H$) $^+$: $m/z=252,1$; получено 252,2.

Стадия 5. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-3-(((1R,3R,5R)-2-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этинил)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К смеси **промежуточного соединения 5** (2,9 г, 4,48 ммоль) и 2-(триметилсилил)этила (1*R*,3*R*,5*R*)-3-этинил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (1,689 г, 6,72 ммоль) добавляли ДМФА (15 мл) и триэтиламин (1,873 мл, 13,44 ммоль) с последующим добавлением хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,314 г, 0,448 ммоль) и иодида меди(I) (0,853 г, 4,48 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и снова наполнили азотом, затем перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и небольшим количеством 30% водн. гидроксида аммония, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-40% ацетона в гексанах) с получением желаемого продукта (2,54 г, 73%). ЖХМС рассчитано для $C_{36}H_{46}BrFN_5O_4SSi^+$ (M+H)⁺: m/z=770,2/772,2; получено 770,0/772,0.

*Стадия 6. трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*

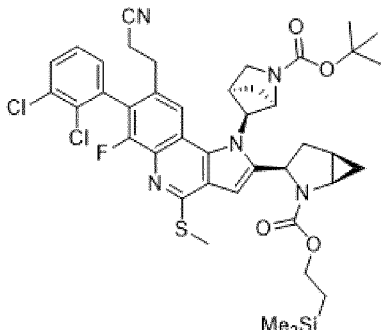


К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-3-(((1*R*,3*R*,5*R*)-2-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этинил)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (2,537 г, 3,29 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли карбонат цезия (2,145 г, 6,58 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-40% ацетона в гексанах) с получением желаемого продукта (1,7 г, 67%).

ЖХМС рассчитано для $C_{36}H_{46}BrFN_5O_4SSi^+$ (M+H)⁺: m/z=770,2/772,2; получено

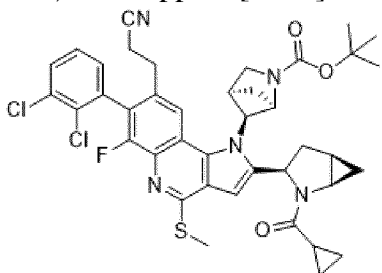
770,0/772,0.

Стадия 7. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К смеси *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (1,699 г, 2,204 ммоль), (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (0,631 г, 3,31 ммоль), фторид калия (0,384 г, 6,61 ммоль) и Pd-132 (0,156 г, 0,220 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (6 мл)/воду (1,5 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, а неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-40% ацетона в гексанах) с получением желаемого продукта (1,72 г, 93%). ЖХМС рассчитано для C₄₂H₄₉Cl₂FN₅O₄SSi⁺ (M+H)⁺: m/z=836,3/838,3; получено 836,2/838,2.

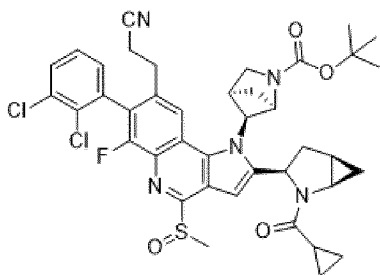
Стадия 8. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(циклопропанкарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (1,72 г, 2,055 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли TBAF (1*M* в ТГФ, 2,466 мл, 2,466 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч, затем охлаждали до КТ. Триэтиламин (0,859 мл, 6,17 ммоль) и добавляли циклопропанкарбонилхлорид (0,279 мл, 3,08 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический

слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-100% ацетона в гексанах) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{41}Cl_2FN_5O_3S^+$ ($M+H$)⁺: $m/z=760,2/762,2$; получено 760,2/762,2.

Стадия 9. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-2-((1R,3R,5R)-2-(циклопропанкарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилсульфинил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



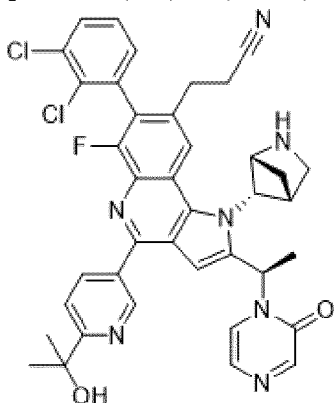
К раствору *трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-2-((1R,3R,5R)-2-(циклопропанкарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата* (925 мг, 1,216 ммоль) в ДХМ (6 мл) при 0°C добавляли *м-ХПБК* (327 мг, 1,459 ммоль, 77% масс./масс. в воде), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем гасили насыщ. раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-100% ацетона в гексанах) с получением желаемого продукта (703 мг, 74%). ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{41}Cl_2FN_5O_4S^+$ ($M+H$)⁺: $m/z=776,2/778,2$; получено 776,2/778,2.

Стадия 10. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-2-((1R,3R,5R)-2-(циклопропанкарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

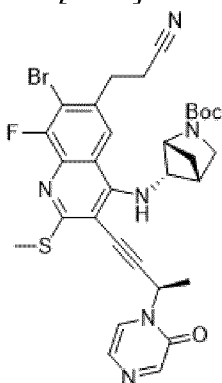
Трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-2-((1R,3R,5R)-2-(циклопропанкарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилсульфинил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (403 мг, 0,519 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2,59 мл) и охлаждали до -20 °С. Добавляли метилмагнийбромид (3М в диэтиловом эфире, 346 мкл, 1,038 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч, затем гасили насыщ. раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт оставляли стоять в 1:1 ДХМ/ТФУ (2 мл) в течение 15 мин, затем разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH 2) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{35}H_{33}Cl_2FN_5O^+$ ($M+H$)⁺: $m/z=628,2/630,2$; получено 628,2/630,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,76 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,85 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,58 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,46 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 5,51 (д,

$J=10,7$ Гц, 1H), 4,81 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,14 (т, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,90 (с, 1H), 3,47 (с, 1H), 3,35 (с, 1H), 3,03 (дт, $J=14,0$, 6,6 Гц, 1H), 2,95-2,76 (м, 5H), 2,71 (дт, $J=15,1$, 7,2 Гц, 1H), 2,35-2,29 (м, 1H), 2,27 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 1,97 (дд, $J=12,9$, 2,6 Гц, 1H), 1,79 (дк, $J=12,2$, 6,5 Гц, 1H), 1,58 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 1,24 (с, 1H), 1,00-0,89 (м, 3H), 0,88-0,80 (м, 1H), 0,76 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 0,66 (дт, $J=7,4$, 3,5 Гц, 1H).

Пример 50: 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((*R*)-1-(2-оксопиразин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил



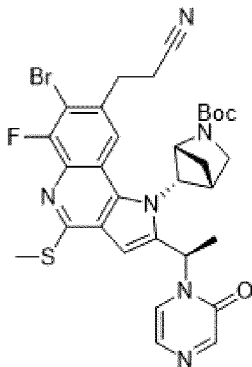
Стадия 1: трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-3-((*R*)-3-(2-оксопиразин-1(2*H*)-ил)бут-1-ин-1-ил)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Смесь трет-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (2,70 г, 4,17 ммоль, **промежуточного соединения 5**), (*R*)-1-(бут-3-ин-2-ил)пиразин-2(1*H*)-она (1,24 г, 8,34 ммоль, **промежуточное соединение 20**), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,96 г, 0,83 ммоль), CuI (0,32 г, 1,67 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (7,3 мл, 41,7 ммоль) в ДМФА (21,0 мл) продували N_2 и нагревали до 70°C в течение 1 ч. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС рассчитано для $C_{31}H_{33}BrFN_6O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=667,1$; получено 667,1.

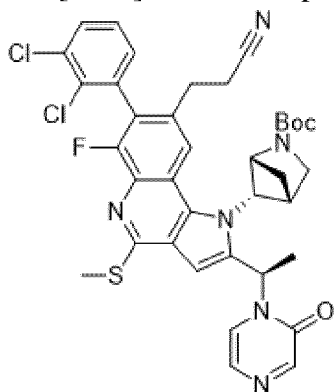
Стадия 2: трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-(2-оксопиразин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-

азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-3-((*R*)-3-(2-оксопирозин-1(2*H*)-ил)бут-1-ин-1-ил)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (2,00 г, 3,00 ммоль) и карбоната цезия (2,93 г, 9,00 ммоль) в DMA (6,0 мл) нагревали при 100°C в течение 0,5 ч. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Водный слой экстрагировали EA, промывали солевым раствором, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС рассчитано для C₃₁H₃₃BrFN₆O₃S (M+H)⁺: m/z=667,1; получено 667,2.

Стадия 3: трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((R)-1-(2-оксопирозин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-(2-оксопирозин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (150 мг, 0,23 ммоль), (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (64 мг, 0,34 ммоль), бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия(II) (13 мг, 0,022 ммоль), фторида калия (191 мг, 0,90 ммоль) в диоксане (0,70 мл) и воде (0,07 мл) продували N₂ и нагревали при 100°C в течение 1 ч. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Водный слой экстрагировали EA, промывали солевым раствором, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС рассчитано для C₃₇H₃₆Cl₂FN₆O₃S (M+H)⁺: m/z=733,2; получено 733,1.

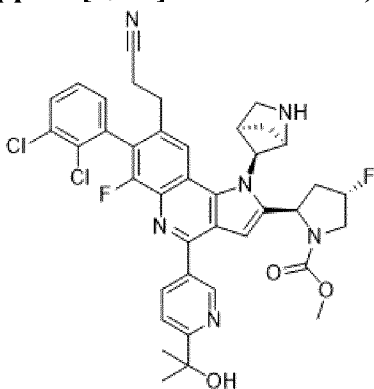
Стадия 4: 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((*R*)-1-(2-оксотиразин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

Смесь *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-(2-оксопиразин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (73 мг, 0,10 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2-((триметилсилил)окси)пропан-2-ил)пиридина (100 мг, 0,30 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (58 мг, 0,050 ммоль), 3-метилсалицилата меди(I) (75 мг, 0,35 ммоль) в диоксане (0,50 мл) продували N₂ и нагревали до 120°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит и концентрировали. К остатку добавляли каплю MeCN и 2 М раствор HCl в диоксане (2 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, и очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2).

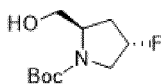
Атропоизомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для C₃₉H₃₅Cl₂FN₇O₂ (M+H)⁺: m/z=722,2; получено 722,2.

Атропоизомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для C₃₉H₃₅Cl₂FN₇O₂ (M+H)⁺: m/z=722,2; получено 722,2. ¹H ЯМР (соль ТФУ, смесь ротамеров, 500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,60 (ушир., 0,6H), 9,27 (ушир., 0,4H), 9,21 (м, 0,6H), 9,00 (м, 0,4H), 8,51 (м, 0,6H), 8,38 (ушир., 0,6H), 8,14 (ушир., 0,4H), 8,28 (м, 0,4H), 8,25-8,18 (м, 2H), 8,02-7,93 (м, 0,8H), 7,91-7,81 (м, 1,6H), 7,63-7,47 (м, 3H), 7,28 (д, *J*=4,4 Гц, 0,6H), 6,96 (д, *J*=4,4 Гц, 0,6H), 6,42 (с, 0,4H), 6,29 (м, 0,6H), 6,10 (м, 0,4H), 5,72 (с, 0,4H), 5,26 (м, 0,6H), 5,14 (с, 0,6H), 5,05 (ушир., 1H), 4,95 (м, 0,4H), 4,00 (м, 0,4H), 3,80 (м, 0,6H), 3,54 (м, 0,4H), 3,42 (м, 0,4H), 3,06 (м, 0,6H), 2,95-2,64 (м, 4H), 2,37 (м, 0,4H), 2,13 (м, 0,6H), 1,95 (м, 0,4H), 1,86 (д, *J*=6,3 Гц, 1,8H), 1,77 (д, *J*=6,9 Гц, 1,2H), 1,57-1,48 (м, 7,2H).

Пример 51. Метил(2*R*,4*S*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



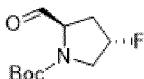
Стадия 1. *трет*-Бутил(2*R*,4*S*)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат



К 0°C раствору (2*R*,4*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-

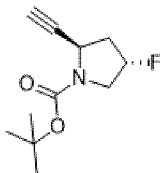
карбоновой кислоты (4,36 г, 18,69 ммоль) и триэтиламина (2,87 мл, 20,56 ммоль) в ТГФ (93 мл) добавляли изобутилхлорформиат (2,70 мл, 20,56 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем фильтровали. Твердое вещество промывали ТГФ. Фильтрат охлаждали до 0°C и добавляли раствор борогидрида натрия в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (2,3 г, 56%). ЖХМС рассчитано для $C_6H_{11}FNO_3^+$ ($M+H-C_4H_8$)⁺: $m/z=164,1$; получено 164,0.

Стадия 2. трет-Бутил(2R,4S)-4-фтор-2-формилпирролидин-1-карбоксилат



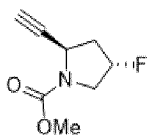
К раствору оксалилхлорида (1,800 мл, 20,57 ммоль) в ДХМ (62,3 мл) при -78°C по каплям добавляли ДМСО (2,92 мл, 41,1 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин, затем добавляли раствор *трет*-бутил(2R,4S)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (4,1 г, 18,70 ммоль) в ДХМ (3 мл), а перемешивание продолжали при -78°C в течение дополнительных 2 ч. Затем добавляли триэтиламин (7,82 мл, 56,1 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при -78 ° в течение 15 мин, затем нагревали до 0°C и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь гасили 1N HCl и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (4,0 г, 98%). ЖХМС рассчитано для $C_6H_9FNO_3^+$ ($M+H-C_4H_8$)⁺: $m/z=162,1$; получено 162,0.

Стадия 3. трет-Бутил(2R,4S)-2-этинил-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



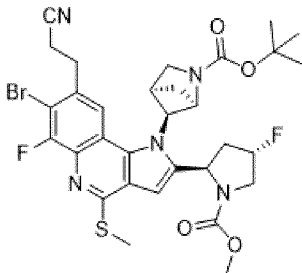
К 0°C раствору *трет*-бутил(2R,4S)-4-фтор-2-формилпирролидин-1-карбоксилата (3,2 г, 14,73 ммоль) в MeOH (73,7 мл) добавляли карбонат калия (4,07 г, 29,5 ммоль) и диметил(1-диазо-2-оксипропил)фосфонат (2,211 мл, 14,73 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток распределяли между водой и этилацетатом, а органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью Biotage (0-50% ацетона в гексанах) с получением желаемого продукта (1,51 г, 48%). ЖХМС рассчитано для $C_7H_9FNO_2^+$ ($M+H-C_4H_8$)⁺: $m/z=158,1$; получено 158,0.

Стадия 4. Метил(2R,4S)-2-этинил-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



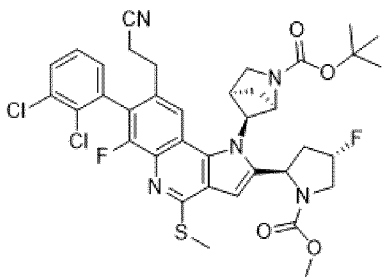
Раствор *трет*-бутил(2*R*,4*S*)-2-этинил-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,345 ммоль) в 4*N* HCl в диоксане (5 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (4,7 мл) и охлаждали до 0 °С. Добавляли триэтиламин (1634 мкл, 11,72 ммоль) и метилхлорформиат (218 мкл, 2,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (377 мг, 94%). ЖХМС рассчитано для C₈H₁₁FNO₂⁺ (M+H)⁺: m/z=172,1; получено 172,1.

Стадия 5. трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((2*R*,4*S*)-4-фтор-1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К смеси **промежуточного соединения 5** (1,3 г, 2,008 ммоль) и метил(2*R*,4*S*)-2-этинил-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0,447 г, 2,61 ммоль) добавляли ДМФА (5,02 мл) и триэтиламин (0,840 мл, 6,02 ммоль) с последующим добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,232 г, 0,201 ммоль) и иодида меди(I) (0,382 г, 2,008 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и снова наполнили азотом, затем перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Затем добавляли карбонат цезия (1,309 г, 4,02 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и небольшим количеством насыщ. водн. раствора гидроксида аммония, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целита. Слои фильтрата отделяли, а органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-60% ацетона в гексанах) с получением желаемого продукта (486 мг, 35%). ЖХМС рассчитано для C₃₁H₃₅BrF₂N₅O₄S⁺ (M+H)⁺: m/z=690,2/692,2; получено 690,0/692,0.

Стадия 6. трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((2*R*,4*S*)-4-фтор-1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

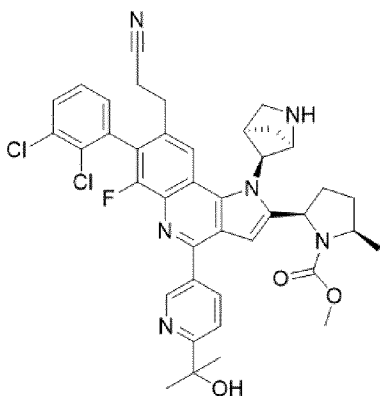


К смеси трет-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((2*R*,4*S*)-4-фтор-1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (486 мг, 0,704 ммоль), (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (161 мг, 0,844 ммоль), фторида калия (123 мг, 2,111 ммоль) и Pd-132 (49,8 мг, 0,070 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (1,407 мл)/воду (0,352 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, а неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-65% ацетона в гексанах) с получением желаемого продукта (368 мг, 69%). ЖХМС рассчитано для C₃₇H₃₈Cl₂F₂N₅O₄S⁺ (M+H)⁺: m/z=756,2/758,2; получено 756,2/758,2.

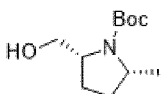
*Стадия 7. Метил(2*R*,4*S*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)тиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат*

К смеси трет-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((2*R*,4*S*)-4-фтор-1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (353 мг, 0,467 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2-((триметилсилил)окси)пропан-2-ил)пиридина (313 мг, 0,933 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (53,9 мг, 0,047 ммоль) и 3-метилсалицилата меди(II) (300 мг, 1,400 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (1,5 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой и насыщ. водн. раствором гидроксида аммония, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целита. Слои фильтрата отделяли, а органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-80% ацетона в гексанах). Очищенный продукт растворяли в 1:1 ТФУ/ДХМ (20 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем концентрировали. Неочищенный продукт разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ВЭЖХ (pH 2) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для C₃₉H₃₇Cl₂F₂N₆O₃⁺ (M+H)⁺: m/z=745,2/747,2; получено 745,2/747,2.

Пример 52. Метил(2*R*,5*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат

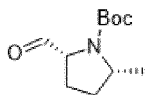


Стадия 1. трет-Бутил(2R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат



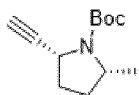
К раствору (2R,5R)-1-(*tert*-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (5,015 г, 21,87 ммоль) в ТГФ (109 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (3,35 мл, 24,06 ммоль) и изобутилхлорформиат (3,16 мл, 24,06 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем фильтровали. Твердое вещество промывали ТГФ, а фильтрат охлаждали до 0 °С. Затем добавляли по каплям раствор борогидрида натрия (1,655 г, 43,7 ммоль) в воде (~10 мл), а реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_7H_{14}NO_3^+$ ($M+H-C_4H_8$)⁺: $m/z=160,1$; найдено 160,1.

Стадия 2. трет-Бутил(2R,5R)-2-формил-5-метилпирролидин-1-карбоксилат



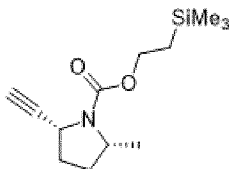
К раствору оксалилхлорида (2,106 мл, 24,06 ммоль) в ДХМ (80 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор ДМСО (3,42 мл, 48,1 ммоль) в ДХМ (3,5 мл), а реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин, затем по каплям добавляли раствор *tert*-бутил(2R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (4,71 г, 21,88 ммоль) в ДХМ (10 мл), а перемешивание продолжали в течение дополнительных 45 мин при -78 °С. Затем по каплям добавляли триэтиламин (9,15 мл, 65,6 ммоль), а перемешивание продолжали при -78°C в течение 30 мин, затем нагревали до 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили 1N HCl и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_7H_{12}NO_3^+$ ($M+H-C_4H_8$)⁺: $m/z=158,1$; получено 158,1.

Стадия 3. трет-Бутил(2R,5R)-2-этил-5-метилпирролидин-1-карбоксилат



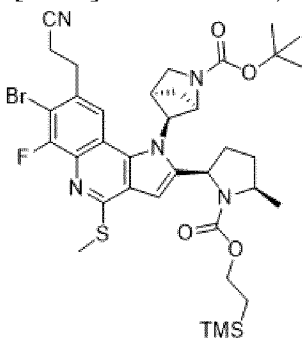
К 0°С раствору *трет*-бутил(2*R*,5*R*)-2-формил-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (4,67 г, 21,90 ммоль) в MeOH (109 мл) добавляли карбонат калия (6,05 г, 43,8 ммоль) и диметил(1-диазо-2-оксипропил)фосфонат (3,29 мл, 21,90 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали. Остаток распределяли между водой и этилацетатом, а слои отделяли. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для C₈H₁₂NO₂⁺ (M+H-C₄H₈)⁺: m/z=154,1; получено 154,1.

Стадия 4. 2-(триметилсилил)этил(2R,5R)-2-этинил-5-метилпирролидин-1-карбоксилат



Раствор *трет*-бутил(2*R*,5*R*)-2-этинил-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (4,5 г, 21,50 ммоль) в 4*N* HCl в диоксане (5 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем концентрировали. Остаток суспендировали в ацетонитриле (108 мл) и добавляли триэтиламин (14,98 мл, 108 ммоль). Через 5 мин при КТ 1-[2-триметилсилил]этоксикарбонилокси]пирролидин-2,5-дион (5,58 г, 21,50 ммоль) добавляли в виде твердого вещества одной порцией, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-50% этилацетата в гексанах) с получением желаемого продукта (3,95 г, 72% за 5 стадий). ЖХМС рассчитано для C₁₃H₂₄NO₂Si⁺ (M+H)⁺: m/z=254,1; получено 254,1.

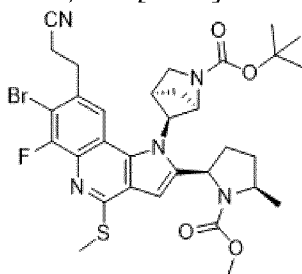
*Стадия 5. трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((2*R*,5*R*)-5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*



К раствору **промежуточного соединения 5** (1,8 г, 2,78 ммоль) в ДМФА (12 мл)

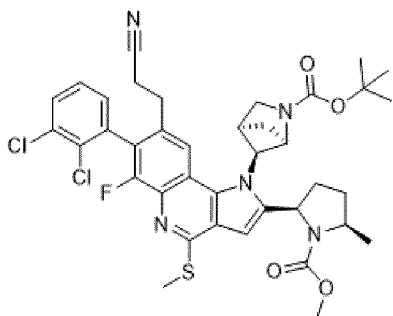
добавляли 2-(триметилсилил)этил(2*R*,5*R*)-2-этинил-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (1,3 г, 5,01 ммоль), TEA (3,0 мл, 22,2 ммоль), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,39 г, 0,556 ммоль) и CuI (0,58 г, 3,06 ммоль). Головное пространство реакционного сосуда продували N₂ в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч, после чего неочищенную реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли Cs₂CO₃ (4,5 г, 13,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду, а водный слой экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта (1,3 г, 61%). ЖХМС рассчитано для C₃₆H₄₈BrFN₅O₄SSi (M+H)⁺: m/z=772,2/774,2; получено 772,2/774,2.

*Стадия 6. трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((2*R*,5*R*)-1-(метоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*



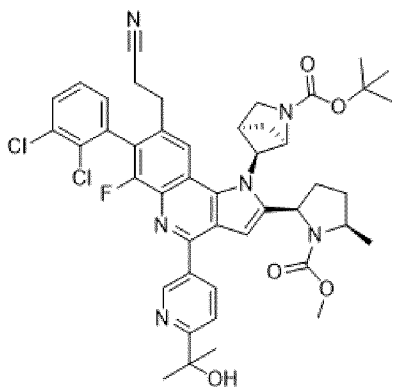
К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((2*R*,5*R*)-5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)пирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (1,3 г, 1,68 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли TBAF (2,0 мл, 2,02 ммоль, 1*M* в ТГФ) при 0 °C. Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь обратно охлаждали до КТ. После этого добавляли Et₃N (0,59 мл, 4,21 ммоль) с последующим добавлением метилхлорформиата (240 мг, 2,52 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение дополнительных 20 мин. Добавляли воду, а водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта (0,80 г, 76%). ЖХМС рассчитано для C₃₂H₃₈BrFN₅O₄S (M+H)⁺: m/z=686,2/688,2; получено 686,2/688,2.

*Стадия 7. трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((2*R*,5*R*)-1-(метоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*



К смеси *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((2*R*,5*R*)-1-(метоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (803 мг, 1,17 ммоль), (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (446 мг, 2,34 ммоль), фторида калия (204 мг, 3,51 ммоль) и Pd-132 (124 мг, 0,175 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (7 мл)/воду (1,5 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, а неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-40% ацетона в гексанах) с получением желаемого продукта (498 мг, 57%). ЖХМС рассчитано для C₃₈H₄₁Cl₂FN₅O₄S⁺ (M+H)⁺: m/z=752,2; получено 752,2.

Стадия 8. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)тиридин-3-ил)-2-((2R,5R)-1-(метоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



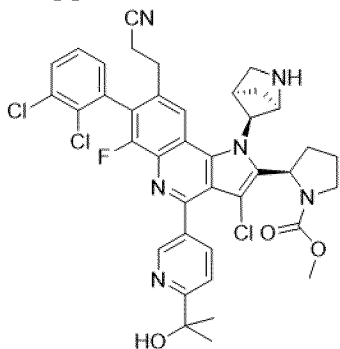
К смеси *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((2*R*,5*R*)-1-(метоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (498 мг, 0,662 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2-((триметилсилил)окси)пропан-2-ил)пиридина (666 мг, 1,99 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (382 мг, 0,331 ммоль) и 3-метилсалицилата меди(I) (568 мг, 2,65 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (7 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой и насыщ. водн. раствором гидроксида аммония, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-

15% MeOH в ДХМ) с получением желаемого продукта (398 мг, 72%). ЖХМС рассчитано для $C_{45}H_{48}Cl_2FN_6O_5^+$ (M+H) $^+$: m/z=841,3; получено 841,3.

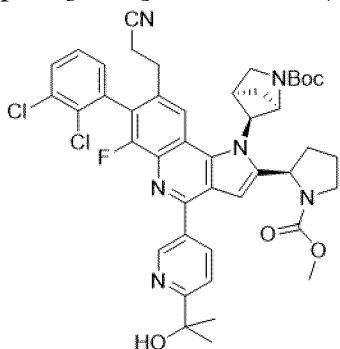
Стадия 9. Метил(2*R*,5*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((2*R*,5*R*)-1-(метоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (398 мг, 0,473 ммоль) в CH_3CN (4 мл) добавляли ТФУ (4 мл). Смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение 2 ч. После этого смесь разбавляли еще CH_3CN и очищали препаративной ВЭЖХ (рН 10) с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{40}Cl_2FN_6O_3^+$ (M+H) $^+$: m/z=741,3; получено 741,3. 1H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,24 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,35 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,24-8,10 (м, 2H), 7,94 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=8,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 5,20-5,12 (м, 1H), 4,96-4,84 (с, 1H), 3,97-3,87 (м, 2H), 3,75-3,56 (м, 3H), 3,52-3,40 (м, 1H), 3,10-3,03 (м, 1H), 2,93-2,81 (м, 3H), 2,72-2,61 (м, 1H), 2,51-2,31 (м, 3H), 2,14-1,99 (м, 1H), 1,91-1,78 (м, 1H), 1,63-1,57 (м, 1H), 1,54 (с, 6H), 1,38 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).

Пример 53. Метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-3-хлор-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((*R*)-1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



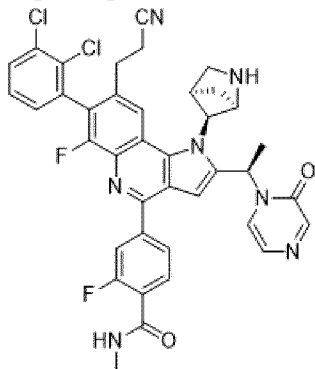
К смеси *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-

((*R*)-1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (2,06 г, 2,79 ммоль, **Пример 39, Стадия 3**), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2-((триметилсилил)окси)пропан-2-ил)пиридина (2,81 г, 8,37 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (322 мг, 0,28 ммоль) и 3-метилсалицилата меди(I) (1,80 г, 8,37 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (28 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и насыщенным водн. раствором гидроксида аммония, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя 0-100% ацетона/гексанов. ЖХМС рассчитано для $C_{44}H_{46}Cl_2FN_6O_5^+$ (M+H)⁺: m/z=827,3/829,3; получено 827,4/829,3.

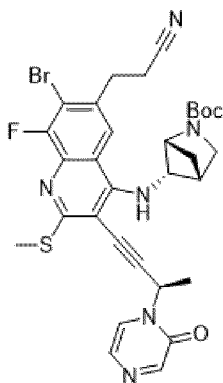
*Стадия 2. Метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-3-хлор-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат*

К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((*R*)-1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (2,70 г, 3,26 ммоль) в ДМФА (33 мл) добавляли *N*-хлорсукцинимид (0,436 г, 3,26 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили добавлением этилацетата и воды. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт перемешивали в 1:1 ТФУ/ДХМ (1 мл) в течение 30 мин, затем концентрировали. Желаемый продукт очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{37}Cl_3FN_6O_3^+$ (M+H)⁺: m/z=761,2/763,2; получено 761,1/763,1.

Пример 54а и 54б: 4-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(2-оксопиразин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-4-ил)-2-фтор-*N*-метилбензамид

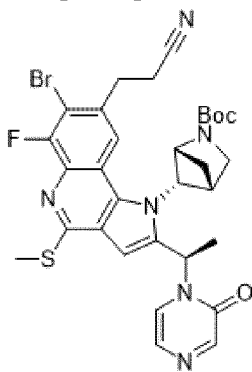


*Стадия 1: трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-3-((*R*)-3-(2-оксопиразин-1(2*H*)-ил)бут-1-ин-1-ил)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*



Смесь *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (2,70 г, 4,17 ммоль, **промежуточного соединения 5**), (*R*)-1-(бут-3-ин-2-ил)пиразин-2(1*H*)-она (1,24 г, 8,34 ммоль, **Промежуточное соединение 20**), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,96 г, 0,83 ммоль), CuI (0,32 г, 1,67 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (7,3 мл, 41,7 ммоль) в ДМФА (21,0 мл) продували N₂ и нагревали до 70°C в течение 1 ч. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС рассчитано для C₃₁H₃₃BrFN₆O₃S (M+H)⁺: m/z=667,1; получено 667,1.

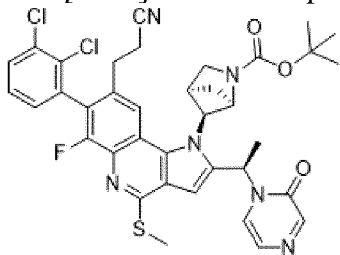
Стадия 2: *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-(2-оксопиразин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-тирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-3-((*R*)-3-(2-оксопиразин-1(2*H*)-ил)бут-1-ин-1-ил)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (2,00 г, 3,00 ммоль) и карбоната цезия (2,93 г, 9,00 ммоль) в DMA (6,0 мл) нагревали при 100°C в течение 0,5 ч. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС рассчитано для C₃₁H₃₃BrFN₆O₃S (M+H)⁺: m/z=667,1; получено 667,2.

Стадия 3: *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-(2-оксопиразин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-тирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-

азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-(2-оксопиперазин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (1 г, 1,498 ммоль), (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (0,429 г, 2,247 ммоль), Pd(amphos)Cl₂ (0,106 г, 0,150 ммоль), фторида калия (0,348 г, 5,99 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (3,00 мл) продували N₂ и нагревали при 100°C в течение 2 ч. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Водный слой экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС рассчитано для C₃₇H₃₆Cl₂FN₆O₃S (M+H)⁺: m/z=733,2; получено 733,2.

Стадия 4: 4-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((R)-1-(2-оксопиперазин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-4-ил)-2-фтор-N-метилбензамид

В сосуд добавляли *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-(2-оксопиперазин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (400 мг, 0,545 ммоль), 3-метилсалицилат меди(I) (351 мг, 1,636 ммоль), тетракис (63,0 мг, 0,055 ммоль) и (3-фтор-4-(метилкарбамоил)фенил)бороновую кислоту (537 мг, 2,73 ммоль). Добавляли диоксан (4 мл) и воду (2 мл). В свободное пространство продували азотом, а сосуд герметично закрывали. Сосуд нагревали до 120°C в течение 2 часов, после чего анализ ЖХМС показал полное превращение исходного материала.

Неочищенную смесь разбавляли EtOAc и водным NH₄OH. Органический слой отделяли и промывали водой и солевым раствором перед тем, как сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-40% AcOEt в ДХМ) с получением продукта.

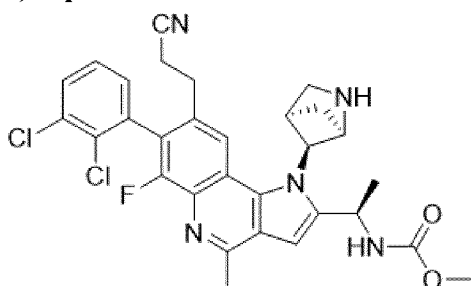
Промежуточное соединение растворяли в MeCN (2 мл) и HCl (4M в диоксане) (2 мл, 8,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем разбавляли ацетонитрилом/водой и очищали, используя препаративную ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемых продуктов в виде соли ТФУ. Продукт выделяли в виде пары атропоизомеров. ¹H ЯМР собирали на солях ТФУ смеси двух атропомеров. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,61 (шир., 1H), 9,31 (шир., 1H), 8,52 (м, 1H), 8,42-8,35 (м, 3H), 8,23-8,19 (м, 3H), 8,02-7,93 (м, 4H), 7,90 (дд, *J*=8,0, 1,3 Гц, 2H), 7,63-7,56

(м, 4H), 7,45 (с, 2H), 7,30 (д, $J=4,5$ Гц, 2H), 6,96 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,32-6,28 (м, 3H), 6,1 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,74 (м, 1H), 5,26 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,15-5,13 (м, 2H), 4,94 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,94-2,63 (м, 17H), 2,13 (дд, $J=9,3, 2,3$ Гц, 1H), 1,95 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 1,85 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,78 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,64 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 1,53 (д, $J=9,2$ Гц, 1H).

Пример 54а. Атропоизомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{32}Cl_2F_2N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z=738,2; получено 738,2.

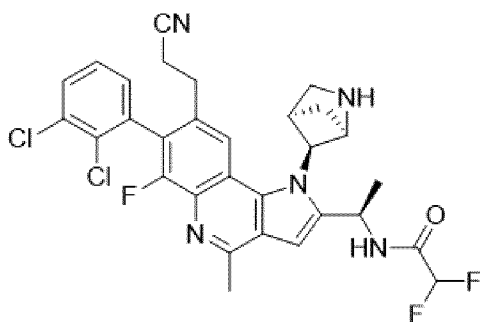
Пример 54в. аттропоизомер 2. Пик 2 (желаемый продукт). ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{32}Cl_2F_2N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z=738,2; получено 738,2.

Пример 55: Метил((1R)-1-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)этил)карбамат



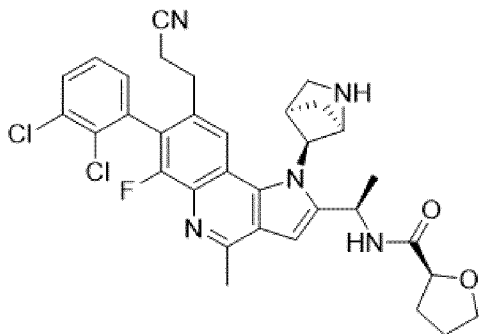
К раствору *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(2-((R)-1-аминоэтил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (**Промежуточное соединение 22**, 20 мг, 0,032 ммоль) в тетрагидрофуране (0,321 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (22,39 мкл, 0,161 ммоль) и метилхлорформиат (7,46 мкл, 0,096 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ТФУ (1 мл), а раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут для удаления Вос-защитной группы. Реакционную смесь затем разбавляли ацетонитрилом, который очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением продукта в виде соли ТФУ в форме белого аморфного порошка. ЖХМС рассчитано для $C_{30}H_{29}Cl_2FN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=580,2; получено 580,3. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) 9,21 (с, 1H), 8,14-8,07 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,83 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,91-4,79 (м, 2H), 3,96-3,87 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,64-3,55 (м, 1H), 3,46-3,38 (м, 1H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,91-2,83 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,97-2,69 (м, 1H), 2,31 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 1,57 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 1,39 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 56: N-((1R)-1-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)этил)-2,2-дифторацетамид



К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-((*R*)-1-аминоэтил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (**Промежуточное соединение 22**, 20 мг, 0,032 ммоль) в тетрагидрофуране (0,321 мл) добавляли триэтиламин (44,8 мкл, 0,321 ммоль) и ангидрид 2,2-дифторуксусной кислоты (28,0 мг, 0,161 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. По завершении реакцию смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и концентрировали. Остаток растворяли в ТФУ (1 мл), а раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут для удаления Вос-защитной группы. Реакционную смесь затем разбавляли ацетонитрилом, который очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением продукта в виде соли ТФУ в форме белого аморфного порошка. ЖХМС рассчитано для C₃₀H₂₇Cl₂F₃N₅O (M+H)⁺: m/z=600,2; получено 600,2.

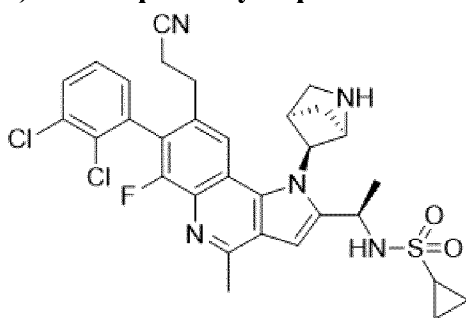
Пример 57: (2*S*)-*N*-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-((*R*)-1-(метиламино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (**Промежуточное соединение 22**, 20 мг, 0,031 ммоль) и триэтиламина (21,90 мкл, 0,157 ммоль) в ацетонитриле (0,628 мл) добавляли (*S*)-тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту (7,30 мг, 0,063 ммоль) и NATU (23,89 мг, 0,063 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакцию смесь гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой

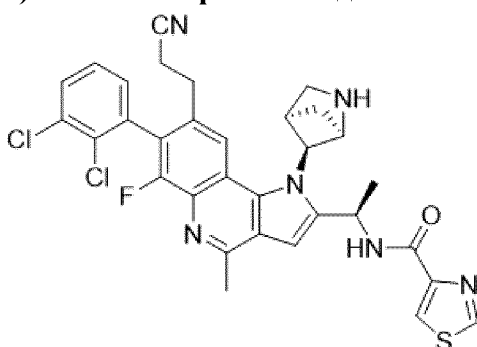
сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ТФУ (1 мл), а раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут для удаления Вос-защитной группы. Реакционную смесь затем разбавляли ацетонитрилом, который очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением продукта в виде соли ТФУ в форме белого аморфного порошка. ЖХМС рассчитано для $C_{33}H_{33}Cl_2FN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=620,2; получено 620,2.

Пример 58: *N*-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)циклопропансульфонамид



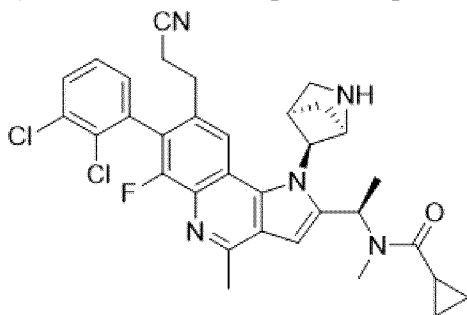
К раствору *tert*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-((*R*)-1-аминоэтил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (**Промежуточное соединение 22**, 20 мг, 0,032 ммоль) в тетрагидрофуране (0,643 мл) добавляли триэтиламин (22,39 мкл, 0,161 ммоль) и циклопропансульфонилхлорид (13,55 мг, 0,096 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ТФУ (1 мл), а раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут для удаления Вос-защитной группы. Реакционную смесь затем разбавляли ацетонитрилом, который очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением продукта в виде соли ТФУ в форме белого аморфного порошка. ЖХМС рассчитано для $C_{31}H_{31}Cl_2FN_5O_2S$ (M+H)⁺: m/z=626,2; получено 626,2.

Пример 59: *N*-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)тиазол-4-карбоксамид



К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-((*R*)-1-аминоэтил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (**Промежуточное соединение 22**, 20 мг, 0,032 ммоль) в ацетонитриле (0,643 мл) добавляли триэтиламин (22,39 мкл, 0,161 ммоль) и тиазол-4-карбоновую кислоту (8,30 мг, 0,064 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. По завершении реакцию смесь гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ТФУ (1 мл), а раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут для удаления Вос-защитной группы. Реакционную смесь затем разбавляли ацетонитрилом, который очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением продукта в виде соли ТФУ в форме белого аморфного порошка. ЖХМС рассчитано для C₃₂H₂₈Cl₂FN₆OS (M+H)⁺: m/z=633,1; получено 633,2.

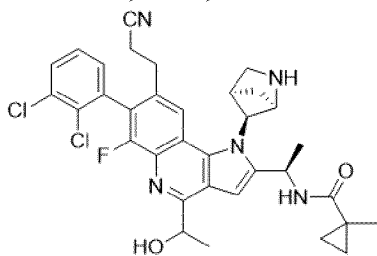
Пример 60: *N*-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-*N*-метилциклопропанкарбоксамид



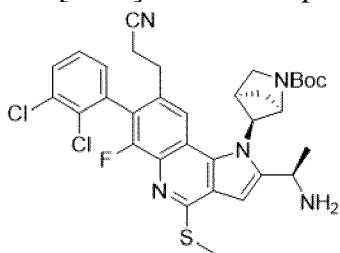
К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-((*R*)-1-(метиламино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (**Промежуточное соединение 23**, 20 мг, 0,031 ммоль) в тетрагидрофуране (0,628 мл) добавляли триэтиламин (21,90 мкл, 0,157 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорид (6,57 мг, 0,063 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ТФУ (1 мл), а раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут для удаления Вос-защитной группы. Реакционную смесь затем разбавляли ацетонитрилом, который очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением продукта в виде соли ТФУ в форме белого аморфного порошка. ЖХМС рассчитано для C₃₃H₃₃Cl₂FN₅O (M+H)⁺: m/z=604,2; получено 604,3.

Пример 61. *N*-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-

с]хинолин-2-ил)этил)-1-метилциклопропан-1-карбоксамид

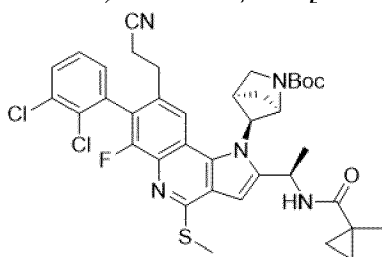


Стадия 1. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(2-((R)-1-аминоэтил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((R)-1-(((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)амино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (250 мг, 0,31 ммоль, **Промежуточное соединение 22, Стадия 3**) в ДМФА (1,60 мл) добавляли фторид цезия (190 мг, 1,25 ммоль), а реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 час. После охлаждения до комнатной температуры, реакционный раствор разбавляли ДХМ и 5% водным раствором LiCl. Органические фазы промывали три раза 5% водным раствором LiCl, а затем соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал переносили далее без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для C₃₃H₃₅Cl₂FN₅O₂S (M+H)⁺: m/z=654,2/656,2; получено 654,1/656,1.

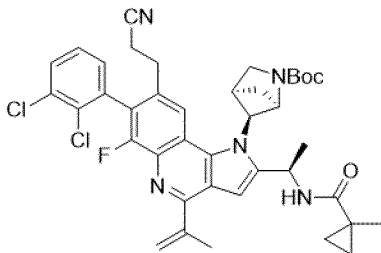
Стадия 2. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((R)-1-(1-метилциклопропан-1-карбоксамидо)этил)-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(2-((R)-1-аминоэтил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (250 мг, 0,38 ммоль) и триэтиламина (0,27 мл, 1,91 ммоль) в ацетонитриле (3,82 мл) добавляли 1-метилциклопропан-1-карбоновую кислоту (76 мг, 0,76 ммоль) и HATU (290 мг, 0,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакционную смесь выливали в

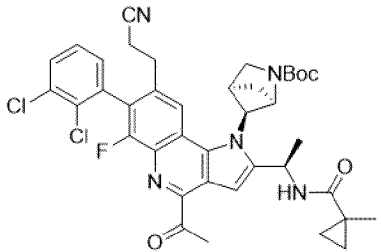
воду. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемый продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на колонке, элюируя градиентом 0-70% ацетона/*n*-гептана в виде желто-коричневого твердого вещества (164 мг, выход 58%). ЖХМС рассчитано для $C_{38}H_{41}Cl_2FN_5O_3S$ (M+H)⁺: m/z=736,2/738,2; получено 736,2/738,2.

Стадия 3. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((R)-1-(1-метилциклопропан-1-карбоксамидо)этил)-4-(проп-1-ен-2-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((R)-1-(1-метилциклопропан-1-карбоксамидо)этил)-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (164 мг, 0,22 ммоль) в диоксане (2,23 мл) добавляли 3-метилсалицилат меди(I) (143 мг, 0,67 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (26 мг, 0,022 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (0,21 мл, 1,11 ммоль). Головное пространство продували азотом, сосуд герметизировали и нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой и насыщенным водн. раствором гидроксида аммония, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Желаемый продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на колонке, элюируя градиентом 0-80% ацетона/*n*-гептана в виде желто-коричневого твердого вещества (145 мг, выход 89%). ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{43}Cl_2FN_5O_3$ (M+H)⁺: m/z=730,3/732,3; получено 730,2/732,2.

Стадия 4. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(4-ацетил-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((R)-1-(1-метилциклопропан-1-карбоксамидо)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



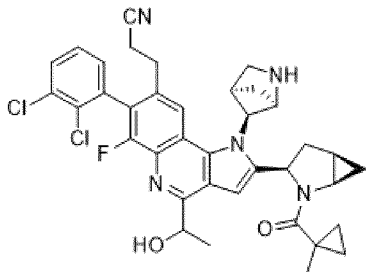
В сосуд загружали *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((R)-1-(1-метилциклопропан-1-карбоксамидо)этил)-4-(проп-1-ен-2-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (145 мг, 0,20 ммоль), якорь для магнитной мешалки, ТГФ (1,59 мл) и воду (0,40 мл). К данной суспензии

добавляли дигидрат осмата калия (0,7 мг, 1,98 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение пяти минут, затем добавляли периодат натрия (212 мг, 0,99 ммоль). Через 1 ч полное превращение исходного материала обнаруживали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли водой и ДХМ. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Желаемый продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на колонке, элюируя градиентом 0-80% ацетона/*n*-гептана. ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{41}Cl_2FN_5O_4$ (M+H)⁺: $m/z=732,2/734,2$; получено 732,4/734,4.

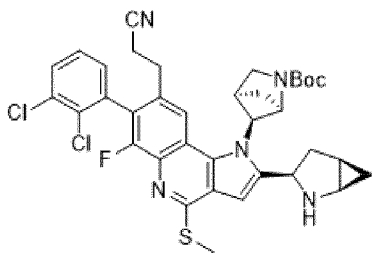
Стадия 5. *N*-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-1-метилциклопропан-1-карбоксамид

К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-ацетил-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(1-метилциклопропан-1-карбоксамидо)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (30 мг, 0,041 ммоль) в ДХМ (0,15 мл) и комплексе муравьиной кислоты/триэтиламина (0,03 мл, 5:2) добавляли RuCl(*n*-цимол)[(*R*, *R*)-Ts-DPEN] (1,8 мг, 2,87 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Неочищенный материал перемешивали в 1:1 ТФУ/ДХМ (0,5 мл) в течение 30 мин, затем концентрировали. Желаемый продукт очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХМС рассчитано для $C_{34}H_{35}Cl_2FN_5O_2^+$ (M+H)⁺: $m/z=634,2/636,2$; получено 634,5/636,3. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 9,23 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,84 (дд, *J*=8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,57 (т, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,46 (дд, *J*=7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 5,49 (д, *J*=11,0 Гц, 1H), 5,12 (к, *J*=6,6 Гц, 1H), 4,85 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,90-3,85 (м, 1H), 3,55-3,49 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 3,05-2,98 (м, 1H), 2,91-2,77 (м, 3H), 2,65 (дт, *J*=15,7, 7,2 Гц, 1H), 2,28 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 1,94 (дд, *J*=13,0, 2,6 Гц, 1H), 1,85-1,77 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,56-1,50 (м, 4H), 1,23-1,17 (м, 1H), 0,91-0,79 (м, 3H), 0,69-0,62 (м, 2H).

Пример 62. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

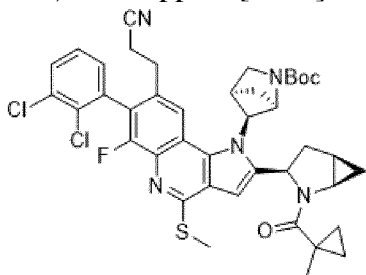


Стадия 1. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



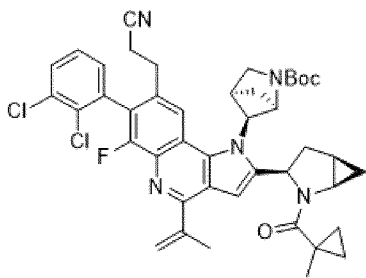
Данное соединение получали способом, аналогичным **примеру 61, стадии 1**, *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат заменяя *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((*R*)-1-(((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)амино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилатом. ЖХМС рассчитано для $C_{36}H_{37}Cl_2FN_5O_2S^+$ ($M+H$)⁺: $m/z=692,2/694,2$; получено 692,1/694,1.

Стадия 2. трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



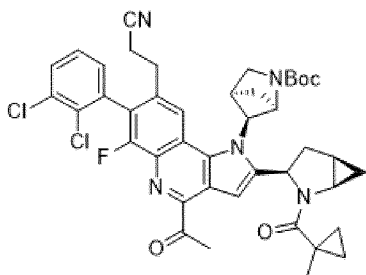
К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (200 мг, 0,29 ммоль) и триэтиламина (0,20 мл, 1,44 ммоль) в ацетонитриле (2,9 мл) добавляли 1-метилциклопропан-1-карбоновую кислоту (58 мг, 0,58 ммоль) и НАТУ (220 мг, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакцию смесь выливали в воду. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемый продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на колонке, элюируя градиентом 0-70% ацетона/*n*-гептана в виде желто-коричневого твердого вещества (142 мг, выход 64%). ЖХМС рассчитано для $C_{41}H_{43}Cl_2FN_5O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=774,2/776,2$; получено 774,3/776,3.

Стадия 3. трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(проп-1-ен-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору *tert*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (142 мг, 0,18 ммоль) в диоксане (1,83 мл) добавляли 3-метилсалицилат меди(I) (118 мг, 0,55 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (21 мг, 0,018 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (0,17 мл, 0,92 ммоль). Головное пространство продували азотом, сосуд герметизировали и нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой и насыщенным водн. раствором гидроксида аммония, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Желаемый продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на колонке, элюируя градиентом 0-80% ацетона/*n*-гептана в виде желто-коричневого твердого вещества (78 мг, выход 55%). ЖХМС рассчитано для C₄₃H₄₅Cl₂FN₅O₃ (M+H)⁺: m/z=768,3/770,3; получено 768,2/770,2.

Стадия 4. tert-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-ацетил-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



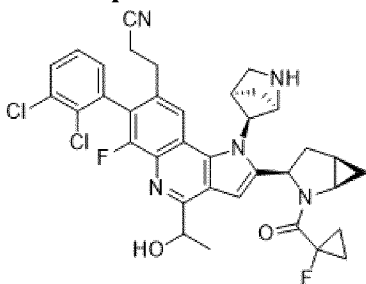
В сосуд загружали *tert*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(проп-1-ен-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (78 мг, 0,10 ммоль), якорь для магнитной мешалки, ТГФ (0,81 мл) и воду (0,20 мл). К данной суспензии добавляли дигидрат осмата калия (0,4 мг, 1,02 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение пяти минут, затем добавляли периодат натрия (109 мг, 0,51 ммоль). Через 1 ч полное превращение исходного материала обнаруживали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли водой и ДХМ. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Желаемый продукт выделяли с помощью флэш-

хроматографии на колонке, элюируя градиентом 0-80% ацетона/*n*-гептана. ЖХМС рассчитано для $C_{42}H_{43}Cl_2FN_5O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=770,3/772,3$; получено 770,5/772,4.

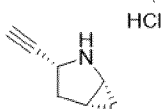
Стадия 5. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-ацетил-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (29 мг, 0,038 ммоль) в ДХМ (0,13 мл) и комплексе муравьиной кислоты/триэтиламина (0,03 мл, 5:2) добавляли $RuCl(n\text{-цимола})[(R, R)\text{-Ts-DPEN}]$ (1,7 мг, 2,63 оль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Неочищенный материал перемешивали в 1:1 ТФУ/ДХМ (0,5 мл) в течение 30 мин, затем концентрировали. Желаемый продукт очищали препаративной ВЭЖХ (pH 2). ЖХМС рассчитано для $C_{37}H_{37}Cl_2FN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=672,2/674,2$; получено 672,4/674,4.

Пример 63. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

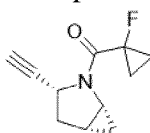


Стадия 1. (1*R*,3*R*,5*R*)-3-этинил-2-азабицикло[3.1.0]гексана гидрохлорид



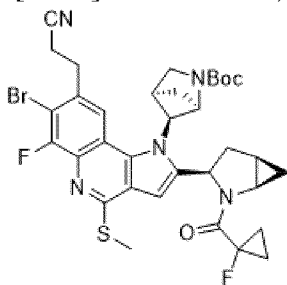
К раствору *трет*-бутил(1*R*,3*R*,5*R*)-3-этинил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**Пример 49**, **стадия 3**; 4,88 г, 23,5 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляли 4*N* HCl в диоксане (18 мл). Раствор перемешивали при низкой температуре в течение 8-16 часов до тех пор, пока не наблюдали полное превращение исходного материала, как обнаруживали с помощью ЖХМС, затем концентрировали почти досуха. Неочищенное твердое вещество суспендировали в эфире, собирали фильтрацией, затем сушили на воздухе (2,48 г, выход 73%). ЖХМС рассчитано для $C_7H_{10}N$ ($M+H$)⁺: $m/z=108,1$; получено 108,1.

Стадия 2. ((1*R*,3*R*,5*R*)-3-этинил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)(1-фторциклопропил)метанон



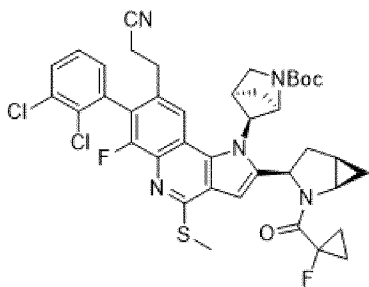
К раствору (1*R*,3*R*,5*R*)-3-этинил-2-азабицикло[3.1.0]гексана гидрохлорида (2,48 г, 17,3 ммоль) и триэтиламина (12 мл, 86 ммоль) в ацетонитриле (90 мл) добавляли 1-фторциклопропан-1-карбоновую кислоту (3,59 г, 34,5 ммоль) и НАТУ (13,1 г, 34,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакцию смесь выливали в воду. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемый продукт выделяли с помощью флэш-колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-50% ацетона/гексанов в виде бесцветного масла (2,71 г, выход 81%). ЖХМС рассчитано для C₁₁H₁₃FNO (M+H)⁺: m/z=194,1; получено 194,1.

*Стадия 3. трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*



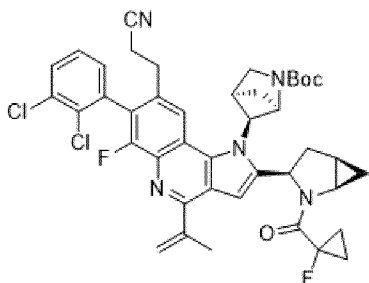
К смеси **промежуточного соединения 5** (2,5 г, 3,86 ммоль) и ((1*R*,3*R*,5*R*)-3-этинил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)(1-фторциклопропил)метанона (970 мг, 5,02 ммоль) добавляли ДМФА (19,3 мл) и триэтиламин (5,38 мл, 38,6 ммоль) с последующим добавлением хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (270 мг, 0,386 ммоль) и иодида меди(I) (736 мг, 3,86 ммоль). Головное пространство реакционной колбы продували азотом, затем перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Затем добавляли карбонат цезия (6,29 г, 19,3 ммоль), а реакцию смесь нагревали до 55°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и небольшим количеством насыщ. водн. раствора гидроксида аммония, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целита. Слои фильтрата отделяли, а органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-60% ацетона в *n*-гептане) с получением желаемого продукта (1,86 г, 68%). ЖХМС рассчитано для C₃₄H₃₇BrF₂N₅O₃S⁺ (M+H)⁺: m/z=712,2/714,2; получено 712,3/714,3.

*Стадия 4. трет-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат*



К смеси *tert*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (3,92 г, 5,50 ммоль), (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (1,36, 7,15 ммоль), фторида калия (959 мг, 16,5 ммоль) и Pd-132 (389 мг, 0,55 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (44 мл)/воду (11 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, а затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-70% ацетон/*n*-гептан) с получением желаемого продукта (3,76 г, 88%). ЖХМС рассчитано для C₄₀H₄₀Cl₂F₂N₅O₃S⁺ (M+H)⁺: m/z=778,2/780,2; получено 778,4/780,3.

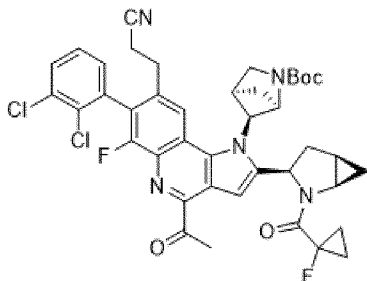
Стадия 5. tert-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(проп-1-ен-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору *tert*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (3,76 г, 4,83 ммоль) в диоксане (48 мл) добавляли 3-метилсалицилат меди(I) (3,11 г, 14,5 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (558 мг, 0,48 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (4,54 мл, 24,1 ммоль). Головное пространство продували азотом, сосуд герметизировали и нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой и насыщенным водн. раствором гидроксида аммония, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Желаемый продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на колонке, элюируя градиентом 0-80% ацетона/*n*-гептана в виде желто-коричневого твердого вещества (2,84 г,

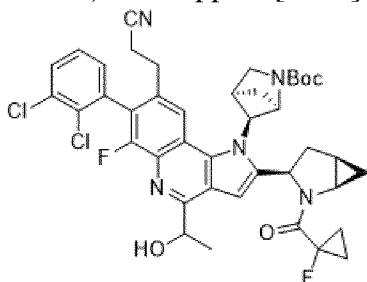
выход 76%). ЖХМС рассчитано для $C_{42}H_{42}Cl_2F_2N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z=772,3/774,3; получено 772,2/774,2.

Стадия 6. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-ацетил-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(проп-1-ен-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (2,84 г, 3,68 ммоль), якорь для магнитной мешалки, ТГФ (30 мл) и воду (7,4 мл). К данной суспензии добавляли дигидрат осмата калия (14 мг, 0,037 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение пяти минут, затем добавляли периодат натрия (3,93 г, 18,4 ммоль). Через 1 ч полное превращение исходного материала обнаруживали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли водой и ДХМ. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Желаемый продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на колонке, элюируя градиентом 0-80% ацетона/*n*-гептана. ЖХМС рассчитано для $C_{41}H_{40}Cl_2F_2N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z=774,2/776,2; получено 774,1/776,2.

Стадия 7. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



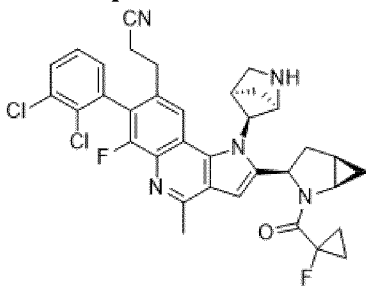
К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-ацетил-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (2,81 г, 3,63 ммоль) в ДХМ (6,05 мл) и комплексе муравьиной кислоты/триэтиламина (1,21 мл, 5:2) добавляли RuCl(*n*-цимол)[(R, R)-Ts-DPEN] (231 мг, 0,36 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. После

полного превращения исходного материала, как обнаруживали с помощью ЖХМС, добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, а органические вещества экстрагировали ДХМ. Органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Желаемый продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на колонке, элюируя градиентом 0-100% ацетона/*n*-гептана (1,86 г, выход 66%). ЖХМС рассчитано для $C_{41}H_{42}Cl_2F_2N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z=776,3/778,3; получено 776,3/778,3.

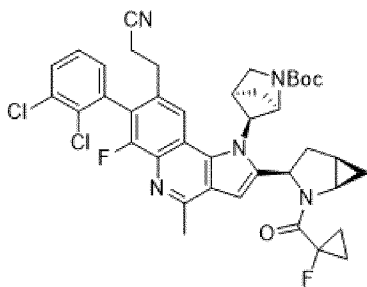
Стадия 8. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1R,3R,5R)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)-4-(1-гидроксиэтил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

Раствор *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1R,3R,5R)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(1-гидроксиэтил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (1,86 г, 2,4 ммоль) в 1:1 ТФУ/ДХМ (10 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем концентрировали. Желаемый продукт очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХМС рассчитано для $C_{36}H_{34}Cl_2F_2N_5O_2^+$ (M+H)⁺: m/z=676,2/678,2; получено 676,3/678,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ9,28 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,84 (дд, *J*=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,58 (т, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,46 (дд, *J*=7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,64 (д, *J*=10,8 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,15 (к, *J*=6,7 Гц, 1H), 4,85 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,93-3,88 (м, 1H), 3,54-3,48 (м, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,92-2,79 (м, 3H), 2,66 (дт, *J*=15,6, 7,2 Гц, 1H), 2,29 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 1,96 (дд, *J*=12,9, 2,7 Гц, 1H), 1,86-1,79 (м, 1H), 1,62-1,50 (м, 2H), 1,52 (д, *J*=6,5 Гц, 3H), 1,50-1,41 (м, 2H), 1,28-1,18 (м, 1H), 0,80 (дт, *J*=8,9, 6,0 Гц, 1H), 0,71-0,64 (м, 1H).

Пример 64. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1R,3R,5R)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил



Стадия 1. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1R,3R,5R)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

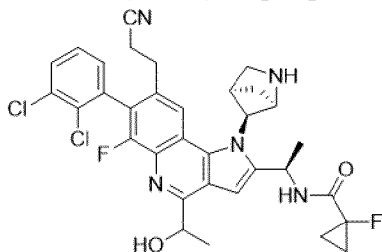


Данное соединение получали способом, аналогичным синтезу **примера 63**, метилбороновой кислотой заменяя 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан на стадии 5. ЖХМС рассчитано для $C_{40}H_{40}Cl_2F_2N_5O_3^+$ ($M+H$)⁺: $m/z=746,2/748,2$; найдено 746,2/748,2.

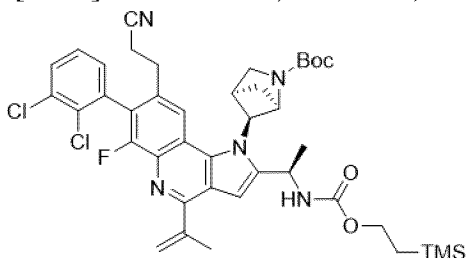
Стадия 2. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1R,3R,5R)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил

Раствор *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1R,3R,5R)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (19 мг, 0,026 ммоль) в 1:1 ТФУ/ДХМ (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали. Желаемый продукт очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХМС рассчитано для $C_{35}H_{32}Cl_2F_2N_5O^+$ ($M+H$)⁺: $m/z=646,2/648,2$; получено 646,1/648,1.

Пример 65. N-((1R)-1-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)этил)-1-фторциклопропан-1-карбоксамид



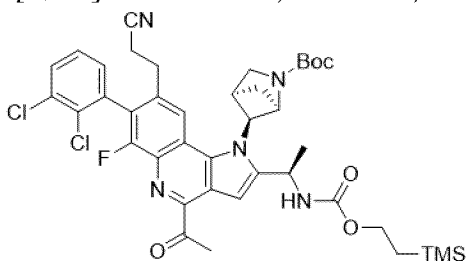
Стадия 1. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)-2-((R)-1-(((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)амино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(метилтио)-2-((R)-1-(((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)амино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (1,0 г, 1,25 ммоль,

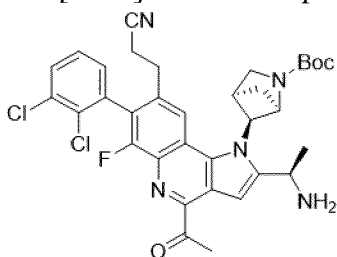
Промежуточное соединение 22, Стадия 3) в диоксане (12,5 мл) добавляли 3-метилсалицилат меди(I) (806 мг, 3,76 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (145 мг, 0,13 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (0,71 мл, 3,76 ммоль). Головное пространство продували азотом, сосуд герметизировали и нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой и насыщенным водн. раствором гидроксида аммония, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Желаемый продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на колонке, элюируя градиентом 0-80% ацетона/*n*-гептана в виде желто-коричневого твердого вещества (858 мг, выход 86%). ЖХМС рассчитано для C₄₁H₄₉Cl₂FN₅O₄Si (M+H)⁺: m/z=792,3/794,3; получено 792,2/794,2.

Стадия 2. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(4-ацетил-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((R)-1-(((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)амино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



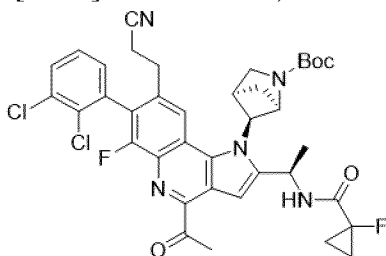
В сосуд загружали *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)-2-((R)-1-(((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)амино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (858 мг, 1,08 ммоль), якорь для магнитной мешалки, ТГФ (8,66 мл) и воду (2,16 мл). К данной суспензии добавляли дигидрат осмата калия (4,0 мг, 10,8 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение пяти минут, затем добавляли периодат натрия (1,16 г, 5,41 ммоль). Через 1 ч полное превращение исходного материала обнаруживали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли водой и ДХМ. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Желаемый продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на колонке, элюируя градиентом 0-80% ацетона/*n*-гептана (667 мг, выход 78%). ЖХМС рассчитано для C₄₀H₄₇Cl₂FN₅O₅Si (M+H)⁺: m/z=794,3/796,3; получено 794,2/796,2.

Стадия 3. трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(4-ацетил-2-((R)-1-аминоэтил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



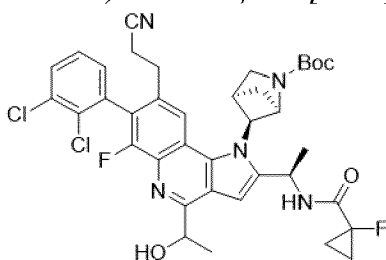
К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-ацетил-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)амино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (667 мг, 0,84 ммоль) в ДМФА (4,2 мл) добавляли фторид цезия (510 мг, 3,36 ммоль), а реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры, реакционный раствор разбавляли ДХМ и 5% водным раствором LiCl. Органические фазы промывали три раза 5% водным раствором LiCl, а затем соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал переносили далее без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для C₃₄H₃₅Cl₂FN₅O₃ (M+H)⁺: m/z=650,2/652,2; найдено 650,2/652,2.

Стадия 4. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-ацетил-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(1-фторциклопропан-1-карбоксамидо)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-ацетил-2-((*R*)-1-аминоэтил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (350 мг, 0,54 ммоль) и триэтиламина (0,38 мл, 2,69 ммоль) в ацетонитриле (5,4 мл) добавляли 1-фторциклопропан-1-карбоновую кислоту (112 мг, 1,08 ммоль) и HATU (409 мг, 1,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакцию смесь выливали в воду. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемый продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на колонке, элюируя градиентом 0-80% ацетона/гексанов (205 мг, выход 52%). ЖХМС рассчитано для C₃₈H₃₈Cl₂F₂N₅O₄ (M+H)⁺: m/z=736,2/738,2; получено 736,2/738,1.

Стадия 5. *трет*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(1-фторциклопропан-1-карбоксамидо)этил)-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



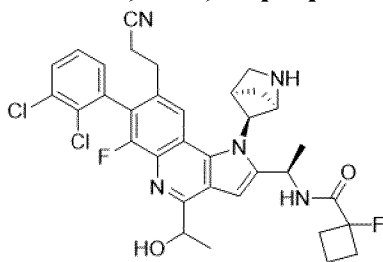
К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-ацетил-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-

дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(1-фторциклопропан-1-карбоксамидо)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (205 мг, 0,28 ммоль) в ДХМ (4,6 мл) и комплекса муравьиная кислота/триэтиламин (0,93 мл, 5:2) добавляли $\text{RuCl}(n\text{-цимол})[(R, R)\text{-Ts-DPEN}]$ (18 мг, 0,028 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После полного превращения исходного материала, как обнаруживали с помощью ЖХМС, добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, а органические вещества экстрагировали ДХМ. Органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Желаемый продукт выделяли препаративной ВЭЖХ (рН 10) (106 мг, выход 52%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=738,2/740,2$; получено 738,2/740,2.

Стадия 6. *N*-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)этил)-1-фторциклопропан-1-карбоксамид

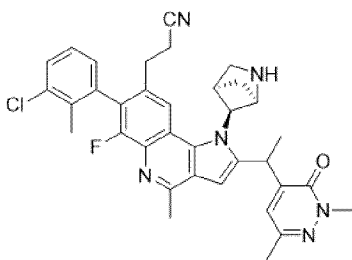
Раствор *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(1-фторциклопропан-1-карбоксамидо)этил)-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (106 мг, 0,14 ммоль) в 1:1 ТФУ/ДХМ (0,6 мл) в течение 30 мин, затем концентрировали. Желаемый продукт очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=638,2/640,2$; получено 638,3/640,3. ¹Н ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 9,46 (с, 1H), 9,32 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,84 (дд, $J=8,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 5,28-5,19 (м, 2H), 4,86 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,64 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,42 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,10-2,95 (м, 1H), 2,92-2,72 (м, 2H), 2,72-2,63 (м, 1H), 2,33 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 1,62-1,53 (м, 4H), 1,51 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,50-1,39 (м, 2H), 1,34-1,23 (м, 2H).

Пример 66. *N*-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)этил)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид

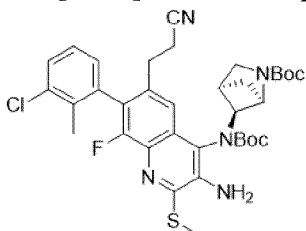


Данное соединение получали способом, аналогичным **примеру 67**, 1-фторциклобутан-1-карбоновую кислоту заменяя 1-фторциклопропан-1-карбоновой кислотой на стадии 4. ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=652,2/654,2$; найдено 652,1/654,2.

Пример 67. 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-2-(1-(2,6-диметил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)этил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил

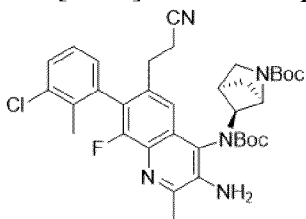


Стадия 1. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-((3-амино-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К смеси *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-((3-амино-7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)-хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (из **промежуточного соединения 2**, *стадии 4*, 14,37 г, 22,57 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (2,61 г, 2,26 ммоль) и фосфата калия (14,37г, 67,7 ммоль) в диоксане (100 мл) и воде (20 мл) добавляли (3-хлор-2-метилфенил)бороновую кислоту (7,69 г, 45,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добывали воду и ДХМ. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фракции фильтровали через слой MgSO₄, и концентрировали. Неочищенный остаток очищали автоматической флэш-колоночной хроматографией (0-100% EtOAc/гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (11,1 г, 72%). ЖХМС рассчитано для C₃₅H₄₂ClFN₅O₄S⁺ (M+H)⁺: m/z=682,3; получено 682,4.

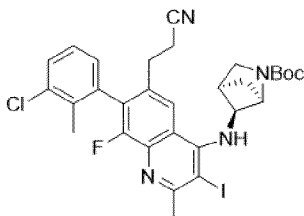
Стадия 2. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-((3-амино-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-метилхинолин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-((3-амино-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-(метилтио)хинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (11,1 г, 16,3 ммоль), метилбороновой кислоты (3,51 г, 58,6 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (3,76 г, 3,25 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли 3-метилсалицилат меди(I) (12,6 г, 58,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили

насыщенным водным раствором NH_4OH и разбавляли ДХМ. Слои отделяли, а органический слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фракции фильтровали через слой MgSO_4 , и концентрировали. Неочищенный остаток очищали автоматической флэш-колоночной хроматографией (0-100% EtOAc /гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (8,34 г, 79%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{ClFN}_5\text{O}_4^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=650,3$; получено 650,4.

Стадия 3. трет-бутил(1R,4R,5S)-5-((7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-метилхинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

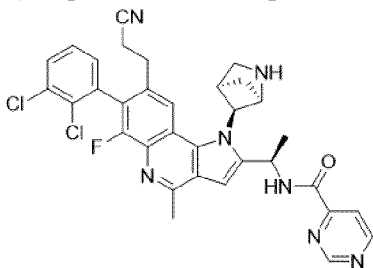


К -20°C раствору *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-((3-амино-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-2-метилхинолин-4-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (8,34 г, 12,83 ммоль) в ацетонитриле (130 мл) по каплям добавляли серную кислоту (50% об./об., 3,44 мл, 32,1 ммоль). Концентрированный водный раствор нитрита натрия (1,77 г, 25,7 ммоль) добавляли по каплям, поддерживая температуру реакционной смеси от -20°C до -15°C . После добавления реакционную смесь быстро перемешивали при -20°C . Концентрированный водный раствор иодида калия (8,52 г, 51,3 ммоль) добавляли по каплям, поддерживая температуру реакционной смеси от -20°C до -15°C . После добавления исходную смесь гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, и разбавляли ДХМ. Слои отделяли, а органический слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фракции фильтровали через слой MgSO_4 , и концентрировали. К неочищенному остатку добавляли ДХМ (100 мл) и ТФУ (100 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали. ДХМ (100 мл) добавляли к неочищенному остатку, а раствор снова концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в ТГФ (100 мл) и добавляли триэтиламин (18,7 мл, 107 ммоль) и Boc_2O (2,8 г, 12,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и разбавляли ДХМ. Слои отделяли, а органический слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фракции фильтровали через слой MgSO_4 , и концентрировали. Неочищенный остаток очищали автоматической флэш-колоночной хроматографией (0-100% этилацетата/гексанов) с получением желаемого материала (2,8 г, 40%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClFIN}_4\text{O}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=661,1$; получено 661,2.

Стадия 4. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-2-(1-(2,6-диметил-3-оксо-2,3-дигидроотиридазин-4-ил)этил)-6-фтор-4-метил-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-8-ил)пропаннитрил

К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-метилхинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (40 мг, 0,061 ммоль) в ДМФА (0,3 мл) добавляли 4-(бут-3-ин-2-ил)-2,6-диметилпиридазин-3(2*H*)-он (**Промежуточное соединение 24**, 21,3 мг, 0,121 ммоль), иодид меди(I) (4,61 мг, 0,024 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (14 мг, 0,012 ммоль) и DIPEA (0,1 мл, 0,6 ммоль). Реакционную смесь продували N₂ в течение 1 минуты, затем нагревали до 55°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли Cs₂CO₃ (100 мг, 0,3 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали до 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили насыщенным водным раствором NH₄OH и разбавляли ДХМ. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фракции фильтровали через слой MgSO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ (0,3 мл) и ТФУ (0,3 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли MeCN, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2). ЖХМС рассчитано для C₃₅H₃₅ClFN₆O⁺ (M+H)⁺: m/z=609,3; получено 609,3.

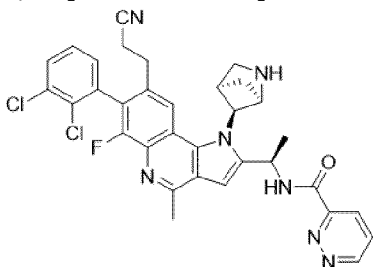
Пример 68: *N*-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)пиримидин-4-карбоксаимид



К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-((*R*)-1-аминоэтил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (**Промежуточное соединение 22**, 600 мг, 0,964 ммоль), пиримидин-4-карбоновой кислоты (239 мг, 1,928 ммоль), NATU (733 мг, 1,928 ммоль) в ацетонитриле (9,64 мл) добавляли триэтиламин (672 мкл, 4,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. По завершении реакцию смесь гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в растворе ДХМ/ТФУ (соотношение 1:1, всего 20 мл), а раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов для удаления Вос-защитной группы. Реакционную смесь затем концентрировали и разбавляли ацетонитрилом, который очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением продукта в виде соли ТФУ в форме белого аморфного порошка. ЖХМС рассчитано для C₃₃H₂₉Cl₂FN₇O (M+H)⁺: m/z=628,2; получено 628,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) 9,79 (д,

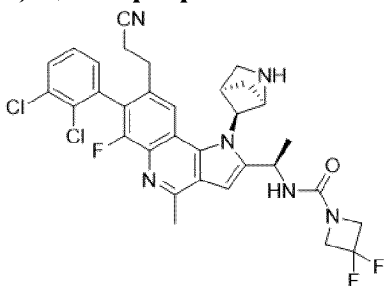
$J=7,5$ Гц, 1H), 9,48 (с, 1H), 9,45-9,34 (м, 1H), 9,16 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,11 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=8,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=8,0, 1,0$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 5,40-5,32 (м, 1H), 4,88 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,73-3,65 (м, 1H), 3,53-3,44 (м, 1H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,95-2,79 (м, 5H), 2,72-2,66 (м, 1H), 2,34 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 1,62 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 1,60 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 69: *N*-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)пиридазин-3-карбоксамид



К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-((*R*)-1-аминоэтил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (**Промежуточное соединение 22**, 100 мг, 0,161 ммоль), пиридазин-3-карбоновой кислоты (39,9 мг, 0,321 ммоль), НАТУ (122 мг, 0,321 ммоль) в ацетонитриле (1,606 мл) добавляли триэтиламин (112 мкл, 0,803 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. По завершении реакцию смесь гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в растворе ДХМ/ТФУ (соотношение 1:1, всего 5 мл), а раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов для удаления Вос-защитной группы. Реакционную смесь затем концентрировали и разбавляли ацетонитрилом, который очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением продукта в виде соли ТФУ в форме белого аморфного порошка. ЖХМС рассчитано для $C_{33}H_{29}Cl_2FN_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z=628,2$; получено 628,3.

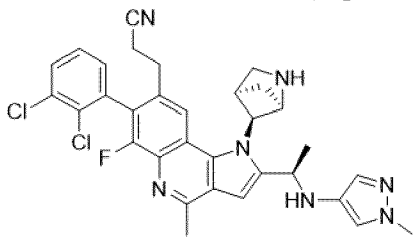
Пример 70: *N*-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид



К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-((*R*)-1-аминоэтил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-

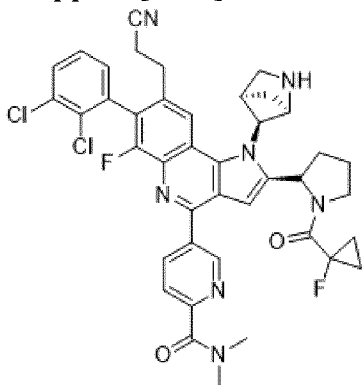
дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (**Промежуточное соединение 22**, 20 мг, 0,032 ммоль) и DIPEA (5,61 мкл, 0,032 ммоль) в тетрагидрофуране (0,643 мл) добавляли трифосген (5,72 мг, 0,019 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. После этого добавляли 3,3-дифторазетидина гидрохлорид (4,16 мг, 0,032 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в растворе ТФУ (1 мл), а раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут для удаления Вос-защитной группы. Реакционную смесь затем концентрировали и разбавляли ацетонитрилом, который очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением продукта в виде соли ТФУ в форме белого аморфного порошка. ЖХМС рассчитано для C₃₂H₃₀Cl₂F₃N₆O (M+H)⁺: m/z=641,2; получено 641,3.

Пример 71: 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-((*R*)-1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил

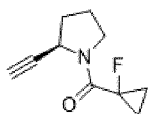


Реакционную смесь *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-((*R*)-1-аминоэтил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (**Промежуточное соединение 22**, 20 мг, 0,032 ммоль), 1-метил-4-иод-1*H*-пиразола (13,36 мг, 0,064 ммоль), *t*BuBrettPhos Pd G3 (2,74 мг, 3,21 мкмоль), *t*BuBrettPhos (1,557 мг, 3,21 мкмоль) и *трет*-бутоксид натрия (4,63 мг, 0,048 ммоль) в диоксане (0,643 мл) продували N₂ и нагревали до 100°C в течение 5 часов. По завершении реакционную смесь гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в растворе ТФУ (1 мл), а раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут для удаления Вос-защитной группы. Реакционную смесь затем концентрировали и разбавляли ацетонитрилом, который очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением продукта в виде соли ТФУ в форме белого аморфного порошка. ЖХМС рассчитано для C₃₂H₃₁Cl₂FN₇ (M+H)⁺: m/z=602,2; получено 602,3.

Пример 72. 5-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)пирролидин-2-

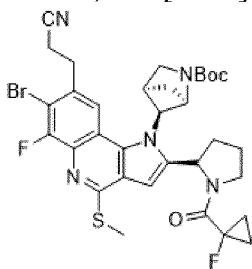
ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-4-ил)-*N*, *N*-диметилпиколинамид

Стадия 1: (*R*)-2-этилпирролидин-1-ил(1-фторциклопропил)метанон



К раствору (*R*)-2-этилпирролидина гидрохлорида (5 г, 38,0 ммоль), 1-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты (7,91 г, 76 ммоль), НАТУ (28,9 г, 76 ммоль) в ацетонитриле (190 мл) добавляли триэтиламин (26,5 мл, 190 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя 0-50% ацетона/гексанами, с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_{13}FNO^+$ ($M+H$)⁺: $m/z=182,1$; получено 182,1.

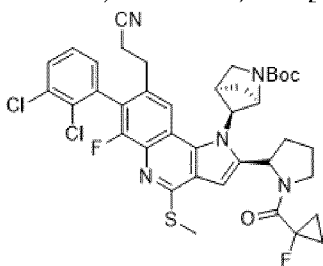
Стадия 2: *tert*-Бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(7-бром-8-(цианоэтил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К смеси *tert*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-((7-бром-6-(2-цианоэтил)-8-фтор-3-иод-2-(метилтио)хинолин-4-ил)амино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (Промежуточное соединение 5, 2,0 г, 3,09 ммоль), (*R*)-2-этилпирролидин-1-ил(1-фторциклопропил)метанона (0,728 г, 4,02 ммоль), хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,217 г, 0,309 ммоль) добавляли иодид меди(I) (0,588 г, 3,09 ммоль) и триэтиламин (4,3 мл, 30,9 ммоль), ДМФА (20 мл). Реакционную колбу вакуумировали и снова наполнили азотом, затем перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Затем добавляли Cs_2CO_3 (5,03 г, 15,45 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли

этилацетатом, последовательно промывали водой (3 раза) и соевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (элюируя градиентом 0-100% этилацетата в гексанах) с получением продукта (1,1 г, выход 50%). ЖХМС рассчитано для $C_{33}H_{37}BrF_2N_5O_3S^+$ (M+H)⁺: m/z=700,2/702,2; получено 700,1/702,2.

Стадия 3: трет-Бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((R)-1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



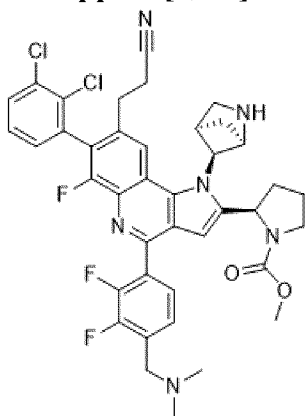
К смеси *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(7-бром-8-(цианоэтил)-6-фтор-2-((R)-1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (1,1 г, 1,57 ммоль), (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (389 мг, 2,041 ммоль), фторида калия (274 мг, 4,71 ммоль) и Pd-132 (111 мг, 0,157 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (12,5 мл)/воду (3,2 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, а неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-65% этилацетата в гексанах) с получением желаемого продукта (0,861 г, выход 71,5%). ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{40}Cl_2F_2N_5O_3S^+$ (M+H)⁺: m/z=766,2/768,2; получено 766,2/768,2.

Стадия 4: 5-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((R)-1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-ил)-N,N-диметилтиколинамид

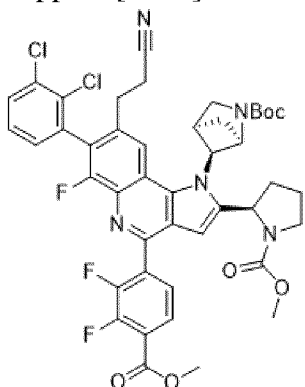
К смеси *трет*-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((R)-1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-4-(метилтио)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (861 мг, 1,123 ммоль), N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамида (620 мг, 2,246 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (130 мг, 0,112 ммоль) и 3-метилсалицилата меди(I) (723 мг, 3,37 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (7,5 мл), а реакционную колбу вакуумировали, обратно наполняли азотом, затем перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и насыщ. водн. раствором гидроксида аммония, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целита. Слои фильтрата отделяли, а органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0-80% EtOAc в гексанах). Очищенный продукт растворяли в 1:1 ТФУ/ДХМ (10 мл) и

перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем концентрировали. Неочищенный остаток разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{41}H_{38}Cl_2F_2N_7O_2^+$ (M+H)⁺: m/z=768,2/770,2; получено 768,3/770,3. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,28 (с, 1H), 9,14 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,46 (дд, J=8,1, 2,2 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,86 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,39 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,91 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,12-4,09 (м, 1H), 4,02-3,96 (м, 1H), 3,86-3,75 (м, 2H), 3,45-3,42 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 3,06-3,02 (м, 4H), 2,96-2,83 (м, 2H), 2,74-2,65 (м, 1H), 2,43-2,32 (м, 2H), 2,01-1,97 (м, 1H), 1,91-1,84 (м, 1H), 1,80-1,75 (м, 1H), 1,60 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,48-1,35 (м, 2H), 1,32-1,19 (м, 2H).

Пример 73: метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(4-((диметиламино)метил)-2,3-дифторфенил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат



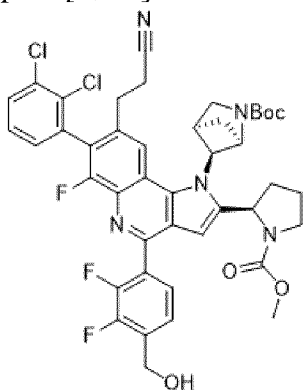
Стадия 1: трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(2,3-дифтор-4-(метоксикарбонил)фенил)-6-фтор-2-((R)-1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



Данное соединение получали по методике, идентичной описанной для метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(5-фтор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**Пример 39**). ЖХМС рассчитано для $C_{44}H_{41}Cl_2F_3N_5O_6$ (M+H)⁺: m/z=862,2; получено 862,2.

Стадия 2: трет-бутил(1R,4R,5S)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(2,3-

дифтор-4-(гидроксиметил)фенил)-6-фтор-2-((R)-1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(2,3-дифтор-4-(метоксикарбонил)фенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (900 мг, 1,043 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли борогидрид лития (1043 мкл, 2,086 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь гасили 1*M* раствором HCl, разбавляли водой, затем дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали Biotage (0-10% метанола в ДХМ) с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для C₄₃H₄₁Cl₂F₃N₅O₅ (M+H)⁺: m/z=834,2; найдено 834,3

*Стадия 3: метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(4-((диметиламино)метил)-2,3-дифторфенил)-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат*

К раствору *трет*-бутил(1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(2,3-дифтор-4-(гидроксиметил)фенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-1-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (140 мг, 0,168 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли метансульфонилхлорид (19,60 мкл, 0,252 ммоль) и ТЕА (46,8 мкл, 0,335 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли раствор диметиламина (2,0*M*) в ТГФ (419 мкл, 0,839 ммоль) и ТЕА (46,8 мкл, 0,335 ммоль). Реакционную смесь продолжали перемешивать при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток перемешивали в 1:1 ДХМ/ТФУ (4 мл) в течение 30 мин, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (pH 2). ЖХМС рассчитано для C₄₀H₃₈Cl₂F₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=761,7; получено 761,2.

Пример А. Анализ GDP-GTP обмена.

Эффективность ингибитора приведенных в качестве примеров соединений определяли анализом обмена гуаниновых нуклеотидов на основе флуоресценции, при котором измеряли обмен *body*-GDP (флуоресцентно меченый GDP) для GppNHp

(негидролизуемый аналог GTP) для создания активного состояния KRAS в присутствии SOS1 (фактор обмена гуаниновых нуклеотидов). Ингибиторы последовательно разбавляли в ДМСО и объем 0,1 мкл переносили в лунки черных 384-луночных планшетов с низким объемом. Объем 5 мкл/лунка загруженного с bodipy KRAS G12D, разведенного до 2,5 нМ в буфере для анализа (25 мМ Hepes pH 7,5, 50 мМ NaCl, 10 мМ MgCl₂ и 0,01% Brij-35), добавляли в планшет и предварительно инкубировали с ингибитором в течение 4 часов при температуре окружающей среды. Соответствующие контроли (фермент без ингибитора или с ингибитором G12D) были включены в планшет. Обмен начинали добавлением объема 5 мкл/лунка, содержащего 1 мМ GppNHp и 300 нМ SOS1 в буфере для анализа. Реакционная концентрация 10 мкл/лунка загруженного с bodipy KRAS G12D, GppNHp и SOS1 составляла 2,5 нМ, 500 мкМ и 150 нМ, соответственно. Реакционные планшеты инкубировали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, времени, рассчитанного для полного обмена GDP-GTP при отсутствии ингибитора. Для мутанта KRAS G12V использовали аналогичные анализы обмена гуаниновых нуклеотидов с конечной концентрацией 2,5 нМ для загруженных с bodipy белков KRAS и с инкубацией в течение 3 часов после добавления смеси GppNHp-SOS1. Циклический пептид, описанный как селективно связывающий мутант G12D (Sakamoto et al., BBRC 484.3 (2017), 605-611), или внутренние соединения с подтвержденным связыванием использовали в качестве положительного контроля в планшетах для анализа. Интенсивность флуоресценции измеряли на планшете-ридере PheraStar (BMG Labtech) с возбуждением при 485 нм и испусканием при 520 нм.

Для анализа данных использовали либо GraphPad prism, либо Genedata Screener SmartFit. Значения IC₅₀ были получены путем подгонки данных к четырехпараметрическому логистическому уравнению, дающему сигмоидальную кривую доза-ответ с переменным коэффициентом Хилла.

Данные IC₅₀ анализа обмена KRAS_G12D и KRAS_G12V представлены в таблице 1 ниже. Символ «†» означает IC₅₀ ≤ 100 нМ, «††» означает IC₅₀ > 100 нМ, но ≤ 1 мкМ; и «†††» означает, что IC₅₀ > 1 мкМ, но ≤ 5 мкМ, «††††» означает, что IC₅₀ > 5 мкМ, но ≤ 10 мкМ. «НД» означает IC₅₀ нет данных.

Таблица 1

Пр. №	G12D_обмен	G12V_обмен
1	†	†
2	†	†
3	†	†
4	†	†
5	†	†
6	†	†
7	†	†

8	†	†
9	†	†
10	†	†
11	†	†
12	†	†
13	†	†
14	†	†
15	†	††
16	†	†
17	†	†
18	†	†
19	†	†
20	†	†
21	†	†
22	†	†
23a	†	†
24a	†	†
25	†	†
26	†	†
27	†	†
28	†	††
29	†	†
30	†	†
31	†	†
32	†	†
33	†	†
34	†	††
35	†	†
36	†	†
37	†	†
38	†	†
39	†	†
40	†	†
41	†	†

42	†	†
43	†	†
44	†	†
45	†	†
46	†	†
47	†	†
48	†	†
49	†	†
50	†	†
51	†	†
52	†	†
53	†	†
54b	†	†
55	†	†
56	†	†
57	†	†
58	†	†
59	†	†
60	†	††
61	†	†
62	†	†
63	†	†
64	†	††
65	†	†
66	†	†
67	†	†
68	†	†
69	†	†
70	†	†
71	†	†
72	†	†
73	†	†

Пример В: Люминесцентный анализ жизнеспособности

Клетки MIA PaCa-2 (KRAS G12C; ATCC® CRL-1420), NCI-H358 (KRAS G12C;

ATCC® CRL-5807), A427 (KRAS G12D; ATCC® HTB53), HPAFII (KRAS G12D; ATCC® CRL-1997), YAPC (KRAS G12V; DSMZ ACC382), SW480 (KRAS G12V; ATCC® CRL-228) и NCI-H838 (KRAS WT; ATCC® CRL-5844) культивировали в среде RPMI 1640, дополненной 10% FBS (Gibco/Life Technologies). Восемьсот клеток на лунку в среде RPMI 1640, дополненной 2% FBS, высевали в белые, с прозрачным дном 384-луночные планшеты для тканевых культур Costar, содержащие 50 нл точек испытуемых соединений (конечная концентрация составляет разведение 1:500, с конечной концентрацией в 0,2% ДМСО). Планшеты инкубировали в течение 3 дней при 37 °C, 5% CO₂. В конце анализа добавляли 25 мл/лунка реагента CellTiter-Glo (Promega). Люминесценцию считывали через 15 минут с помощью PHERAstar (BMG). Данные анализировали с помощью Genedata Screener с использованием SmartFit для определения значений IC₅₀.

Пример С: Клеточный анализ pERK HTRF

Клетки MIA PaCa-2 (KRAS G12C; ATCC® CRL-1420), NCI-H358 (KRAS G12C; ATCC® CRL-5807), A427 (KRAS G12D; ATCC® HTB53), HPAFII (KRAS G12D; ATCC® CRL-1997), YAPC (KRAS G12V; DSMZ ACC382), SW480 (KRAS G12V; ATCC® CRL-228) и NCI-H838 (KRAS WT; ATCC® CRL-5844) закупали у ATCC и поддерживали в среде RPMI 1640, дополненной 10% FBS (Gibco/Life Technologies). Клетки высевали по 5000 клеток на лунку (8 мкл) в 384-луночных с низким объемом, плоскодонных, обработанных культурой ткани белых планшетах Greiner и инкубировали в течение ночи при 37 °C, 5% CO₂. На следующее утро исходные растворы испытуемых соединений разводили в среде с 3х конечной концентрацией и 4 мкл добавляли к клеткам с конечной концентрацией 0,1% ДМСО. Клетки инкубировали с тестируемыми соединениями в течение 4 часов (G12C и G12V) или 2 часов (G12D) при 37 °C, 5% CO₂. В каждую лунку добавляли по четыре мкл 4х буфера для лизиса с блокирующим реагентом (Cisbio) и планшеты осторожно вращали (300 об/мин) в течение 30 минут при комнатной температуре. Четыре мкл на лунку Cisbio анти Phospho-ERK 1/2 d2 смешивали с анти Phospho-ERK 1/2 криптатом (1:1) и добавляли в каждую лунку, инкубировали всю ночь в темноте при комнатной температуре. Планшеты считывали на планшете-ридере Pherastar при длинах волн 665 нм и 620 нм. Данные анализировали с помощью Genedata Screener с использованием SmartFit для определения значений IC₅₀.

Пример D: Анализ цельной крови pERK1/2 HTRF

Клетки MIA PaCa-2 (KRAS G12C; ATCC® CRL-1420), HPAF-II (KRAS G12D; ATCC® CRL-1997) и YAPC (KRAS G12V; DSMZ ACC382) поддерживали в RPMI 1640 с 10% FBS (Gibco/Life Technologies). Для анализа MIA PaCa-2 клетки высевали в 96-луночные планшеты для тканевых культур (Corning №3596) по 25000 клеток на лунку в 100 мкл среды и культивировали в течение 2 дней при 37 °C, 5% CO₂ перед анализом. Для анализа HPAF-II и YAPC клетки высевают в 96-луночные планшеты для тканевых культур по 50000 клеток на лунку в 100 мкл среды и культивируют в течение 1 дня перед анализом. Цельную кровь добавляли к 1 мл точек соединений (приготовленных в ДМСО) в 96-луночные планшеты и аккуратно перемешивали с помощью пипетки вверх-вниз так, чтобы

концентрация соединения в крови составляла 1x от желаемой концентрации, в 0,5% ДМСО. Среду аспирировали из клеток и добавляли 50 мкл на лунку цельной крови с исследуемым соединением и инкубировали в течение 4 часов для анализа MIA PaCa и YAPC; или 2 часов для анализа HPAF-II, соответственно, при 37 °C, 5% CO₂. После извлечения крови планшеты осторожно промывали дважды добавлением PBS по сторонам лунок и извлечением PBS из планшета на бумажное полотенце, постукивая по планшету, чтобы он хорошо стекал. Затем добавляли пятьдесят мкл на лунку 1x буфера для лизиса № 1 (Cisbio) с блокирующим реагентом (Cisbio) и нуклеазой бензоназы (номер по каталогу Sigma E1014-5KU, конечная концентрация 1:10 000) и инкубируют при комнатной температуре в течение 30 минут при встряхивании (250 об/мин). После лизиса 16 мкл лизата переносили в 384-луночный белый планшет Greiner малого объема с помощью Assist Plus (Integra Biosciences, NH). Четыре мкл смеси 1:1 анти Phospho-ERK 1/2 d2 и анти Phospho-ERK 1/2 криптата (Cisbio) добавляли в лунки с помощью Assist Plus и инкубировали при комнатной температуре всю ночь в темноте. Планшеты считывали на планшете-ридере Pherastar при длинах волн 665 нм и 620 нм. Данные анализировали с помощью Genedata Screener с использованием SmartFit для определения значений IC₅₀.

Пример Е: Метод ИФА для активации Ras

В 96-луночном наборе ИФА для активации Ras (Cell Biolabs Inc; #STA441) использовали Raf1 RBD (связывающий домен Rho), связанный в 96-луночном планшете для селективного извлечения активной формы Ras из клеточных лизатов. Захваченный GTP-Ras затем обнаруживали с помощью антитела pan-Ras и вторичного антитела, конъюгированного с HRP.

Клетки MIA PaCa-2 (KRAS G12C; ATCC® CRL-1420), NCI-H358 (KRAS G12C; ATCC® CRL-5807), A427 (KRAS G12D; ATCC® HTB53), HPAFII (KRAS G12D; ATCC® CRL-1997), YAPC (KRAS G12V; DSMZ ACC382), SW480 (KRAS G12V; ATCC® CRL-228) и NCI-H838 (KRAS WT; ATCC® CRL-5844) поддерживали в RPMI 1640 с 10% FBS (Gibco/Life Technologies). Клетки высевали в 96-луночные планшеты для культуры ткани (Corning #3596) по 25000 клеток на лунку в 100 мкл среды и культивировали в течение 2 суток при 37°C, 5% CO₂, чтобы в начале анализа они составляли приблизительно 80% конфлюентности. Клетки обрабатывали соединениями или в течение 4 часов, или всю ночь при 37°C, 5% CO₂. Во время сбора клетки промывали PBS, хорошо просушивали, а затем лизировали с помощью 50 мкл буфера для лизиса 1x (входит в набор) с добавлением ингибиторов протеаз и фосфатаз Halt (1:100) в течение 1 часа на льду.

Raf-1 RBD разводили 1:500 в растворе для разведения (входит в набор) и 100 мкл разведенного Raf-1 RBD добавляли в каждую лунку планшета для захвата Raf-1 RBD. Планшет накрывали пленкой для герметизации планшета и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа на орбитальном встряхивателе. Планшет промывали 3 раза 250 мкл 1X промывочного буфера на лунку с тщательной аспирацией между каждой промывкой. 50 мкл образца лизата Ras (10-100 мкг) добавляли в каждую лунку в двух экземплярах. Контроль «без клеточного лизата» добавляли в пару лунок для определения

фона. Во все лунки сразу же добавляли 50 мкл разбавителя для анализа, а планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа на орбитальном встряхивателе. Планшет промывали 5 раз 250 мкл 1X промывочного буфера на лунку с тщательной аспирацией между каждой промывкой. 100 мкл разведенного антитела Anti-pan-Ras добавляли в каждую лунку, и планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа на орбитальном встряхивателе. Пластину промывали 5 раз, как ранее. 100 мкл разведенного вторичного антитела, конъюгата HRP добавляли в каждую лунку и планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа на орбитальном встряхивателе. Планшет промывали 5 раз, как ранее, и хорошо просушивали. 100 мкл хемилюминесцентного реагента (входит в набор) добавляли в каждую лунку, включая пустые лунки. Пластину инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут на орбитальном встряхивателе, после чего люминесценцию каждой микролунки считывали на планшетном люминометре. % ингибирования рассчитывали относительно контрольных лунок с ДМСО после вычитания из всех значений фонового уровня «контроля без лизата». Определение IC₅₀ выполняли путем подбора кривой зависимости процента ингибирования ингибитором от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 7.

Пример F: Ингибирование путей RAS-RAF и PI3K-AKT

Клеточную эффективность соединений определяли путем измерения фосфорилирования KRAS нижестоящих эффекторов киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK), рибосомальной S6 киназы (RSK), АКТ (также известной как протеинкиназа B, PKB) и нижестоящего субстрата S6 рибосомального белка.

Для измерения фосфорилированной киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK), рибосомальной S6 киназы (RSK), АКТ и рибосомального белка S6 клетки (подробная информация о клеточных линиях и типах полученных данных приведена в таблице 2) высевали на ночь в 96-луночные планшеты для тканевых культур Corning в среде RPMI с 10% FBS при 4×10⁴ клеток/лунка. На следующий день клетки инкубировали в присутствии или отсутствии диапазона концентраций тестируемых соединений в течение 4 часов при 37°C, 5% CO₂. Клетки промывали PBS и лизировали с помощью 1x буфера для лизиса (Cisbio) с ингибиторами протеаз и фосфатаз (Thermo Fisher, 78446). Десять или двадцать мкг лизатов общего белка подвергали SDS-PAGE и иммуноблот-анализу с использованием следующих антител: phospho-ERK1/2-Thr202/Tyr204 (№9101L), общий-ERK1/2 (№9102L), phospho-AKT-Ser473 (№4060L), phospho-p90RSK-Ser380 (№11989S) и phospho-S6 рибосомальный белок-Ser235/Ser236 (№2211S) от Cell Signaling Technologies (Danvers, MA).

Таблица 2

Клеточная линия	Гистология	Изменение KRAS	Считывание данных
H358	Легкое	G12C	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK

MIA PaCa-2	Поджелудочная железа	G12C	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
HPAF II	Поджелудочная железа	G12D	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
A427	Легкое	G12D	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
AGS	Желудок	G12D	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
PaTu 8988s	Поджелудочная железа	G12V	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
H441	Легкое	G12V	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
YAPC	Поджелудочная железа	G12V	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
SW480	Колоректальный	G12V	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK

Пример G: Исследования эффективности *in vivo*

Клетки рака человека MIA-PaCa-2 (KRAS G12C), H358 (KRAS G12C), HPAF-II (KRAS G12D), AGS (KRAS G12D), SW480 (KRAS G12V) или YAPC (KRAS G12V) получали из Американской коллекции типовых культур и поддерживали в среде RPMI, дополненной 10% FBS. Для исследований эффективности 5×10^6 клеток инокулировали подкожно в правую заднюю конечность 6-8-недельных «голых» мышей BALB/c (Charles River Laboratories, Wilmington, MA, USA). Если объем опухоли составляет около 150-250 мм³, мышей случайным образом распределяли по объему опухоли, а соединения вводили перорально. Объем опухоли рассчитывали по формуле $(L \times W^2)/2$, где L и W означают размеры длины и ширины, соответственно. Ингибирование роста опухоли рассчитывали по формуле $(1 - (VT/VC)) \times 100$, где VT представляет собой объем опухоли в группе обработки в последний день обработки, а VC представляет собой объем опухоли в контрольной группе в последний день обработки. Двусторонний дисперсионный анализ с критерием множественных сравнений Даннета использовали для определения статистических различий между группами лечения (GraphPad Prism). Мышей размещали по 10-12 особей в клетке, им обеспечивали обогащение и подвергали 12-часовому циклу свет/темнота. Мышей, объем опухоли которых превышал предельные значения (10% от веса тела), подвергали гуманной эвтаназии путем вдыхания CO₂. Животных помещают в барьерное помещение, полностью аккредитованное Международной ассоциацией по оценке и аккредитации ухода за лабораторными животными. Все процедуры проводят в соответствии с Политикой государственной службы США по уходу за людьми и использованием лабораторных животных, а также в соответствии с Руководством Комитета по уходу и использованию животных Incyte

Пример H: Анализ Caco2

Клетки Caco-2 выращивают при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в питательной среде DMEM, дополненной 10% (объем/объем) фетальной бычьей сыворотки, 1% (объем/объем) незаменимых аминокислот, пенициллином (100 ед/мл) и стрептомицином (100 мкг/мл). Конфлюэнтные клеточные монослои субкультивируют каждые 7 дней или 4 дня для Caco-2 путем обработки 0,05% трипсином, содержащим 1 мкМ ЭДТА. Клетки Caco-2 высевают в 96-луночные планшеты Transwell. Густота посева для клеток Caco-2 составляет 14 000

клеток/лунка. Ростовую среду DMEM заменяют через день после посева. Монослои клеток используют для анализов транспорта между 22 и 25 днями для клеток Сасо-2.

Среду для культивирования клеток удаляют и заменяют HBSS. Для измерения TEER HBSS добавляют в донорский отсек (апикальная сторона) и принимающий отсек (базолатеральная сторона). TEER измеряют с помощью автосамплера REMS, чтобы гарантировать целостность монослоев клеток. Монослои клеток Сасо-2 со значениями $TEER \geq 300 \Omega \cdot \text{см}^2$ используют для экспериментов по транспортировке. Для определения P_{app} в направлении поглощения (А-В) раствор исследуемого соединения (50 мкМ) в HBSS добавляют в донорскую камеру (апикальная сторона), а раствор HBSS с 4% BSA добавляют в приемную камеру (базолатеральная сторона). Апикальный объем составлял 0,075 мл, а базолатеральный объем составляет 0,25 мл. Период инкубации составляет 120 минут при 37°C в атмосфере 5% CO₂. По окончании инкубационного периода образцы с донорской и приемной сторон удаляют и равный объем ацетонитрила добавляют для осаждения белка. Супернатанты собирают после центрифугирования (3000 об/мин, центрифуга Allegra X-14R от Beckman Coulter, Indianapolis, IN) для ЖХМС-анализа. Величину проницаемости определяют по уравнению:

$$P_{app} (\text{см/сек}) = (F * VD) / (SA * MD),$$

где скорость потока (F, масса/время) рассчитывали по наклону кумулятивных количеств представляющего интерес соединения с приемной стороны, SA представляет собой площадь поверхности клеточной мембраны, VD представляет собой объем донора и MD представляет собой начальное количество раствора в донорской камере.

Данные Сасо-2 представлены в таблицах 3 и 4 ниже. Символ «+» указывает на значение Сасо-2 $\leq 0,5$, «++» указывает на значение Сасо-2 $> 0,5$, но ≤ 1 ; и «+++» указывает на значение Сасо-2 > 1 . «НД» указывает, что нет данных IC₅₀.

Таблица 3

Пр. №	Сасо-2
1	++
2	+
3	+
4	+
5	+
6	++
7	+++
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+

13	НД
14	++
15	++
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	++
24	+
25	+++
26	+
27	+

Таблица 4

Пр. №	Сасо-2
28	+++
29	+++
30	+++
31	+
32	++
33	++
34	+
35	++
36	+++
37	+++
38	+++
39	++
40	++
41	+++
42	++
43	+++
44	+++

45	+++
46	+++
47	+++
48	++
49	+++
50	+++
51	+++
52	+++
53	+++
54b	+++
55	+++
56	+++
57	+++
58	++
59	+++
60	+++
61	++
62	+++
63	+++
64	+++
65	+++
66	+++
67	+++
68	+++
69	+++
70	+++
71	+++
72	+++
73	+++

Пример I: Стабильность цельной крови человека

Стабильность приведенных в качестве примера соединений в цельной крови определяют методом ЖХМС/МС. Блок-систему 96-Well Flexi-Tier™ (Analytical Sales & Services, Inc, Flanders, NJ) использовали для инкубационного планшета, содержащего стеклянные флаконы объемом 1,0 мл с 0,5 мл крови на флакон (цельная кровь человека, объединенная по полу, полученная от BIOIVT, Hicksville, NY или аналогичная). Кровь

предварительно подогревают на водяной бане до 37 °С в течение 30 минут. Планшет для анализа на 96 лунок готовят с добавлением 100 мкл сверхчистой воды на лунку. 50 мкл охлажденной сверхчистой воды на лунку добавляют в планшет для сбора проб на 96 лунок и накрывают герметизирующим матом. 1 мкл 0,5 мМ рабочего раствора соединения (ДМСО:вода) добавляют к крови в инкубационном планшете до достижения конечной концентрации 1 мкМ, тщательно перемешивают пипетированием и 50 мкл переносят в лунку T=0 образца планшета для сбора. Кровь оставляли осаждаться в воде в течение 2 минут, а затем добавляли 400 мкл стоп-раствора на лунку (ацетонитрил, содержащий внутренний стандарт). Инкубационный планшет помещали в инкубатор Incu-Shaker CO₂ Mini (Benchmark Scientific, Sayreville, NJ) при 37°C со встряхиванием при 150 об/мин. Через 1, 2 и 4 часа образцы крови тщательно перемешивали с помощью пипетки и переносили по 50 мкл в соответствующие лунки планшета для сбора образцов. Кровь оставляли осаждаться в воде в течение 2 минут, а затем добавляли 400 мкл стоп-раствора на лунку. Планшет для сбора герметично закрывают и перемешивают на вортексе при 1700 об/мин в течение 3 минут (VX-2500 Multi-Tube Vortexer, VWR International, Radnor, PA), а затем образцы центрифугируют в планшете для сбора при 3500 об/мин в течение 10 минут (центрифуга Allegra X-14R Beckman Coulter, Indianapolis, IN). 100 мкл супернатанта/лунку переносят из планшета для сбора образцов в соответствующие лунки планшета для анализа. Готовый планшет перемешивали вихревым способом при 1700 об/мин в течение 1 минуты и анализировали образцы с помощью ЖХМС/МС. Соотношение площадей пиков образцов, полученных через 1, 2 и 4 часа по отношению к T=0, использовали для определения оставшегося процента. Натуральный логарифм зависимости оставшегося процента от времени использовали для определения наклона, чтобы рассчитать период полураспада соединения в крови ($t_{1/2}=0,693/\text{наклон}$).

Пример J: *In Vitro* протокол внутреннего клиренса

Для экспериментов по метаболической стабильности *in vitro* тестируемые соединения инкубируют с микросомами печени человека при 37 °С. Инкубационная смесь содержит тестируемые соединения (1 мкМ), НАДФН (2 мМ) и микросомы печени человека (0,5 мг белка/мл) в 100 мМ фосфатном буфере (pH 7,4). Смесь предварительно инкубируют в течение 2 мин при 37 °С перед добавлением НАДФН. Реакции начинают при добавлении НАДФН и гасили ледяным метанолом через 0, 10, 20 и 30 мин. Инкубационные смеси после прекращенных реакций анализируют с использованием системы ЖХ-МС/МС. Аналитическая система состояла из системы бинарного насоса Shimadzu LC-30AD и автодозатора SIL-30AC (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD), соединенных с масс-спектрометром Sciex Triple Quad 6500+ от Applied Biosystems (Foster City, CA). Хроматографическое разделение исследуемых соединений и внутреннего стандарта осуществляли с помощью колонки Hypersil Gold C18 (50×2,1 мм, 5 мкМ, 175 Å) от ThermoFisher Scientific (Waltham, MA). Подвижная фаза А состоит из 0,1% муравьиной кислоты в воде, а подвижная фаза В состоит из 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Общее время работы ЖХМС/МС может составлять 2,75 минуты при скорости потока 0,75

мл/мин. Интегрирование площадей пиков и расчеты соотношения площадей пиков выполняют с использованием программного обеспечения Analyst (версии 1.6.3) из Applied Biosystems.

Внутренний клиренс *in vitro*, $CL_{int, in vitro}$ рассчитывают по времени $t_{1/2}$ исчезновения тестируемого соединения как $CL_{int, in vitro} = (0,693 / t_{1/2}) \times (1 / C_{\text{белок}})$, где $C_{\text{белок}}$ представляет собой концентрацию белка в течение инкубации, а $t_{1/2}$ определяется наклоном (k) логарифмически-линейного регрессионного анализа профилей концентрации в зависимости от времени; таким образом, $t_{1/2} = \ln 2 / k$. Значения $CL_{int, in vitro}$ масштабированы до значений *in vivo* для человека с использованием коэффициентов масштабирования, основанных на физиологии, концентрации печеночных микросомальных белков (45 мг белка/г печени) и веса печени (21 г/кг веса тела). Используют уравнение $CL_{int} = CL_{int, in vitro} \times (\text{мг белка/г массы печени}) \times (\text{г массы печени/кг массы тела})$. Затем рассчитывают печеночный клиренс (CL_H) *in vivo* с использованием CL_{int} и печеночного кровотока Q (20 мл·мин⁻¹·кг⁻¹ у людей) в хорошо перемешиваемой модели печени, игнорируя все связывания с $CL_H = (Q \times CL_{int}) / (Q + CL_{int})$. Коэффициент печеночной экстракции рассчитывали как CL_H , разделенный на Q .

Пример К: *In Vivo* протокол фармакокинетики

Для фармакокинетических экспериментов *in vivo* исследуемые соединения вводили самцам крыс линии Спрег-Доули или самцам и самкам яванского макака внутривенно или через желудочный зонд. Для внутривенного (вв) приема исследуемые соединения дозировали от 0,5 до 1 мг/кг с использованием состава 10% диметилацетамида (DMAC) в подкисленном солевом растворе посредством внутривенного струйного введения для крысы и 5-минутной или 10-минутной внутривенной инфузии для обезьян. Для перорального (по) приема исследуемые соединения дозировали от 1,0 до 3,0 мг/кг с использованием 5% DMAC в 0,5% метилцеллюлозе в цитратном буфере (pH 2,5). Образцы крови собирали перед использованием препарата и в различные моменты времени до 24 часов после введения. Все образцы крови собирали с использованием ЭДТА в качестве антикоагулянта и центрифугировали с получением образцов плазмы крови. Концентрации исследуемых соединений в плазме крови определяли методами ЖХМС. Измеренные концентрации в плазме использовали для расчета PK-параметров стандартными некомпартментными способами с использованием программного обеспечения Phoenix[®] WinNonlin (версия 8.0, Pharsight Corporation).

Крысам и обезьянам проводили кассетное дозирование исследуемых соединений с получением предварительных PK-параметров.

Фармакокинетические эксперименты in vivo с самцами собак породы бигль могут быть проведены в условиях, описанных выше.

Пример Л: Зависимое от времени ингибирование (TDI) протокола CYP

Этот анализ предназначен для характеристики увеличения ингибирования CYP по мере метаболизма исследуемых соединений с течением времени. Потенциальные механизмы этого включают образование плотно связывающегося, квазиобратимого

ингибирующего метаболитного комплекса или инактивацию ферментов P450 путем ковалентного образования аддуктов метаболитов. Хотя в данном эксперименте использовали 10-кратное разведение для уменьшения концентрации метаболитов и, следовательно, эффектов обратимого ингибирования, возможно (но не часто), что метаболит, являющийся чрезвычайно мощным ингибитором CYP, может привести к положительному результату.

Результаты получены на основе коктейля специфических маркерных субстратов CYP при концентрациях, в 4 раза превышающих их K_m для CYP2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 (мидазолам), с использованием микросом печени человека (HLM). HLM можно предварительно инкубировать с исследуемыми соединениями в концентрации 10 мкМ в течение 30 мин в присутствии (+N) или в отсутствие (-N) системы регенерации NADPH, разбавить в 10 раз и инкубировать в течение 8 мин в присутствии коктейля субстратов с добавлением свежей аликвоты системы регенерации NADPH. Калибровочная кривая стандартов метаболитов может быть использована для количественного измерения активности фермента с помощью ЖХМС/МС. Кроме того, инкубации с известными зависимыми от времени ингибиторами, тиениловой кислотой (CYP2C9), тиклопидином (CYP2C19), пароксетином (CYP2D6) и тролеандомицином (CYP3A4), используемых в качестве положительных контролей, предварительно инкубировали 30 мин с системой регенерации NADPH или без нее.

Аналитическая система состояла из системы бинарного насоса Shimadzu LC-30AD и автодозатора SIL-30AC (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD), соединенных с масс-спектрометром Sciex Triple Quad 6500+ от Applied Biosystems (Foster City, CA). Хроматографическое разделение исследуемых соединений и внутреннего стандарта может быть достигнуто с использованием колонки ACQUITY UPLC BEH 130A, 2,1 × 50 мм, 1,7 мкм ВЭЖХ (Waters Corp, Milford, MA). Подвижная фаза А состоит из 0,1% муравьиной кислоты в воде, а подвижная фаза В состоит из 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Общее время работы ЖХМС/МС будет составлять 2,50 минуты при скорости потока 0,9 мл/мин. Интегрирования по площади пика и расчеты отношения площадей пиков выполняли с помощью программного обеспечения Analyst (версия 1.6.3) от Applied Biosystems.

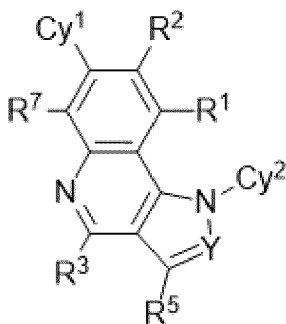
Процент контрольной активности CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4, остающейся после предварительной инкубации соединений с NADPH, корректировали на соответствующую активность контрольной среды-носителя и затем рассчитывали на основе 0 минут как 100%. Для расчета наклона использовали график линейной регрессии натурального \log % оставшейся активности от времени для каждого изозима. -Наклон равен скорости потери фермента, или $K_{набл}$.

Разнообразные модификации изобретения, в дополнение к описанным в настоящем документе, будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области из предыдущего описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая без ограничения все патенты, заявки на патенты и

публикации, процитированные в настоящей заявке, полностью включена в данный документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее Формулу (I):



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y представляет собой N или CR⁶;

R¹ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a1}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

R² выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN и OR^{a2}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен, 5-6-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

Cy¹ выбран из C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила и 6-10-членного гетероарила; где каждый 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

R³ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-6-членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{f3}, C(O)NR^{e3}R^{d3}, NR^{e3}Rⁱ³ и NR^{e3}C(O)R^{b3}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-6-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

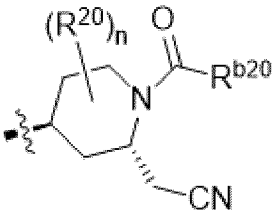
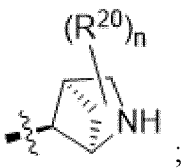
R⁵ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a5}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2

заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^6 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-9-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a6} и $C(O)NR^{c6}R^{d6}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-9-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a7} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

Sy^2 выбран из

	и	
Sy^2 -a		Sy^2 -b

где n равно 0, 1 или 2;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$ и $S(O)_2R^{b10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a20} ;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$, $NR^{c30}R^{d30}$ и $S(O)_2R^{b30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)OR^{a31}$, $NR^{c31}R^{d31}$ и $S(O)_2R^{b31}$;

каждый R^{33} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$,

$C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ и $S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a61} и $NR^{c61}R^{d61}$;

R^{a1} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;


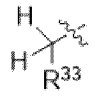
или R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{j3} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или R^{c3} и R^{j3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{f3} выбран из C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранных из R^{30} ; или

R^{f3} выбран из

	и	
R^{f3-a}		R^{f3-b}

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил; или R^x и R^y , вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членную циклоалкильную группу;

R^{a5} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем

каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^{a7} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a20} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{b20} выбран из NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

и

каждый R^{a61} , R^{c61} и R^{d61} , независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и

каждый R^g независимо выбран из D, OH, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, амина, C_{1-3} алкиламино, и ди(C_{1-3} алкил)амино;

при условии, что соединение формулы I отлично от

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-N, N-диметилпропанамида.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой N или CR^6 ;

R^1 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a1} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^2 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN и OR^{a2} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен, 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

Su^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 6-

10-членного гетероарила; где каждый 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

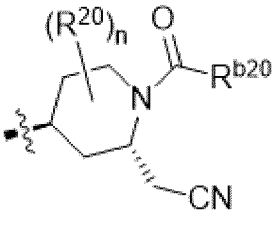
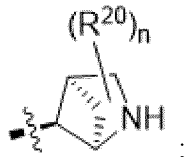
R³ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-6-членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{f3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}Rⁱ³ и NR^{c3}C(O)R^{b3}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-6-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

R⁵ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a5}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

R⁶ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-8-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-6-членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a6} и C(O)NR^{c6}R^{d6}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-6-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, фенил-C₁₋₃ алкилен и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰;

R⁷ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a7}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

Cy² выбран из

	и	
Cy ² -a		Cy ² -b

где n равно 0, 1 или 2;

каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10}, C(O)R^{b10}, C(O)NR^{c10}R^{d10}, C(O)OR^{a10}, NR^{c10}R^{d10} и S(O)₂R^{b10};

каждый R²⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN и

OR^{a20};

каждый R³⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30}, C(O)R^{b30}, C(O)NR^{c30}R^{d30}, C(O)OR^{a30}, NR^{c30}R^{d30} и S(O)₂R^{b30}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R³¹;

каждый R³¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31}, C(O)R^{b31}, C(O)NR^{c31}R^{d31}, C(O)OR^{a31}, NR^{c31}R^{d31} и S(O)₂R^{b31};

каждый R³³ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30}, C(O)NR^{c30}R^{d30} и NR^{c30}R^{d30}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R³¹;

каждый R⁶⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60}, C(O)R^{b60}, C(O)NR^{c60}R^{d60}, NR^{c60}C(O)R^{b60}, C(O)OR^{a60}, NR^{c60}C(O)OR^{a60}, NR^{c60}R^{d60}, NR^{c60}S(O)₂R^{b60}, и S(O)₂R^{b60}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

каждый R⁶¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a61} и NR^{c61}R^{d61};

R^{a1} выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

каждый R^{a2} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

каждый R^{b3}, R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

или R^{c3} и R^{d3}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

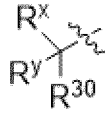
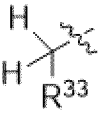
R^{j3} выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

или R^{c3} и R^{j3}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную

группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{f3} выбран из C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранных из R^{30} ; или

R^{f3} выбран из

 R^{f3-a}	и	 R^{f3-b}
---	---	---

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил; или R^x и R^y , вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членную циклоалкильную группу;

R^{a5} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^{a7} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a20} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{b20} выбран из NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

и

каждый R^{a61} , R^{c61} и R^{d61} , независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и

каждый R^g независимо выбран из D, OH, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3}

галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, и ди(C_{1-3} алкил)амино;

при условии, что соединение формулы I различно от

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-N, N-диметилпропанамида.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y представляет собой CR^6 ;

R^1 выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^2 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a2} ; причем указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

Sy^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где каждый 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ и $NR^{c3}C(O)R^{b3}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

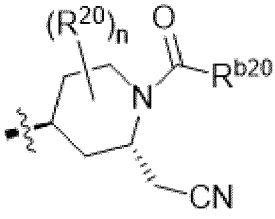
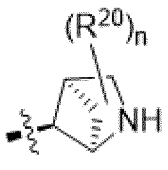
R^5 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и галогена;

R^6 выбран из H, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-8-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a6} и $C(O)NR^{c6}R^{d6}$; причем каждый указанный C_{3-6} циклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ; или

R^6 представляет собой C_{1-3} алкил; причем указанный C_{1-3} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} .

R^7 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена и CN;

Sy^2 выбран из

	и	
Cy ² -a		Cy ² -b

где n равно 0, 1 или 2;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$ и $S(O)_2R^{b10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a20} ;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$, $NR^{c30}R^{d30}$ и $S(O)_2R^{b30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)OR^{a31}$, $NR^{c31}R^{d31}$ и $S(O)_2R^{b31}$;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$, и $S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a61} и $NR^{c61}R^{d61}$;

каждый R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a20} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{b20} выбран из NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;
и

каждый R^{a61} , R^{c61} и R^{d61} , независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и каждый R^8 независимо выбран из D, CN, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

4. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y представляет собой CR^6 ;

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, CN и $-CH_2CH_2CN$;

Sy^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10 членного гетероарила; причем 6-10-членный гетероарил имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 образующий кольцо гетероатом, независимо выбранный из N и S; а при этом каждый C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил и 6-10 членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H и галогена;

R^6 выбран из H, C_{1-3} галогеналкила, 4-8-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный 4-8-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;
или

R^6 представляет собой C_{1-3} алкил; причем указанный C_{1-3} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} .

R^7 представляет собой галоген;

Sy^2 представляет собой



каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a10};

каждый R³⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a30}, C(O)NR^{c30}R^{d30} и NR^{c30}R^{d30}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R³¹;

каждый R³¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, CN, OR^{a31} и NR^{c31}R^{d31};

каждый R⁶⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60}, C(O)R^{b60}, C(O)NR^{c60}R^{d60}, NR^{c60}C(O)R^{b60}, C(O)OR^{a60}, NR^{c60}C(O)OR^{a60}, NR^{c60}R^{d60}, NR^{c60}S(O)₂R^{b60}, и S(O)₂R^{b60}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

каждый R⁶¹ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена и CN;

каждый R^{a10} независимо выбран из H и C₁₋₃ алкила;

каждый R^{a30}, R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H и C₁₋₃ алкила;

каждый R^{a31}, R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H и C₁₋₃ алкила;

каждый R^{a60}, R^{b60}, R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

или любые R^{c60} и R^{d60}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹.

5. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y представляет собой CR⁶;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой -CH₂CH₂CN;

Su¹ представляет собой фенил; причем фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

R³ выбран из H, C₁₋₃ алкила, фенила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, фенил и 5-6 членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

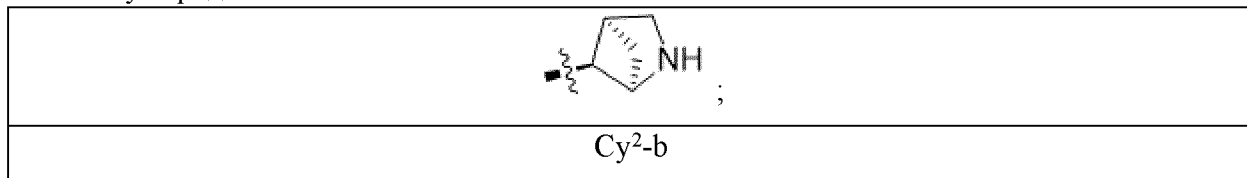
R⁵ выбран из H и галогена;

R⁶ выбран из 4-8-членного гетероциклоалкила; причем указанный 4-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰; или

R^6 выбран из C_{1-3} алкила; причем указанный C_{1-3} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 представляет собой галоген;

Sy^2 представляет собой



каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила и галогена;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, галогена, D и $C(O)NR^{c30}R^{d30}$; причем указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R^{31} ;

каждый R^{31} представляет собой OR^{a31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, галогена, $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ и $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила и галогена;

каждый R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^{a31} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила; и

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} .

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y представляет собой CR^6 ;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой $-CH_2CH_2CN$;

Sy^1 представляет собой фенил; причем фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из H, метила, фенила, 1,2,4-триазолила, пирозола и пиридила; причем каждый указанный метил, фенил, 1,2,4-триазол, пирозол и пиридил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H и хлора;

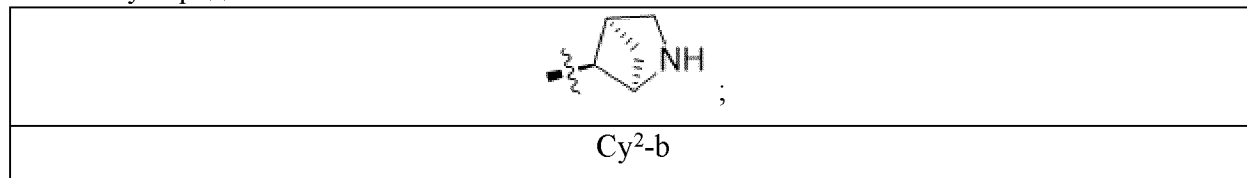
R^6 выбран из пирролидинила, 2-азабицикло[3.1.0]гексанила и 5-оксо-1,2,3,5-

тетрагидроиндолизин-3-ила; причем указанный пирролидинил, 2-азабицикло[3.1.0]гексанил и 5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-ил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ; или

R^6 выбран из C_{1-2} алкила; причем указанный C_{1-2} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 представляет собой фтор;

Sy^2 представляет собой



каждый R^{10} независимо выбран из метила, фтора и хлора;

каждый R^{30} независимо выбран из метила, фтора, D и $C(O)NR^{c30}R^{d30}$; причем указанный метил необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R^{31} ;

каждый R^{31} представляет собой OR^{a31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из метила, фтора, 3-оксоморфолинила, 2-оксопирозин-1(2*H*)-ил), $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ и $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный 3-оксоморфолинил и 2-оксопирозин-1(2*H*)-ил) необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из метила и фтора;

каждый R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H и метила;

каждый R^{a31} независимо выбран из H и метила; и

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_1 галогеналкила, циклопропила, тетрагидрофуранила и тиазолила; причем каждый указанный C_{1-2} алкил, циклопропил, тетрагидрофуранил и тиазолил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидинильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

7. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y представляет собой N или CR^6 ;

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, CN и $-CH_2CH_2CN$;

Sy^1 выбран из C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 образующий кольцо гетероатом, независимо выбранный из N и S; и причем каждый C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^3 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-

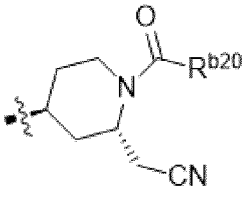

членного гетероарила и OR^{f3} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 представляет собой H;

R^6 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и 5-6 членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 представляет собой галоген;

Cy^2 выбран из

	и	
Cy^2 -a		Cy^2 -b

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, CN и OR^{a10} ;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6 членного гетероциклоалкила, галогена и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена и $NR^{c31}R^{d31}$;

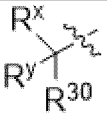
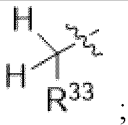
R^{33} выбран из C_{2-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, галогена и CN; причем каждый указанный C_{2-3} алкил, 4-членный гетероциклоалкил и 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена и $C(O)NR^{c60}R^{d60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и галогена;

R^{f3} представляет собой C_{1-3} галогеналкил; или

R^{f3} выбран из

	и	
R^{f3} -a		R^{f3} -b

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил; каждый R^{a10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{b20} выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;
 каждый R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;
 каждый R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и
 каждый R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где: Y представляет собой CR^6 ;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, который замещен CN;


Sy^1 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} , где каждый R^{10} независимо представляет собой галоген;

R^3 выбран из $-CH_3$, $-CH(CH_3)-OH$ и 6-членного гетероарила, замещенного $-C(CH_3)_2OH$;

R^5 представляет собой H;

R^6 выбран из 6-членного гетероциклоалкил- $C(O)R^{b60}$, $-CH(CH_3)-R^{60}$ и $-CH(CH_3)-NHC(O)R^{b60}$;

R^7 представляет собой галоген;

Sy^2 представляет собой 

R^{60} представляет собой 6-членный гетероциклоалкил;

R^{b60} представляет собой C_{3-4} циклоалкил, который замещен R^{61} ; и

R^{61} представляет собой галоген.

9. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой N.

10. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой CR^6 .

11. Соединение по п. 1 или п. 2, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой H.

12. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из C_{1-3} алкила, галогена, CN и $-CH_2CH_2CN$.

13. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где Sy^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где 6-10-членный гетероарил имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 образующий кольцо гетероатом, независимо выбранный из N и S; и причем каждый C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2

заместителями, независимо выбранными из R^{10} .

14. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила и OR^{f3} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{30} .

15. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-14, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил обязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} .

16. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H.

17. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 5-6-членный гетероарил обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} .

18. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 выбран из H, C_{1-3} галогеналкила, 4-8-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный 4-8-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ; или

R^6 представляет собой C_{1-3} алкил; причем указанный C_{1-3} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

19. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой галоген.

20. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где Su^2 представляет собой Su^2 -a.

21. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где Su^2 представляет собой Su^2 -b.

22. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0.

23. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 1.

24. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, CN и OR^{a10} .

25. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D и CN.

26. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} .

27. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a31} и $NR^{c31}R^{d31}$.

28. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{33} выбран из C_{2-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, галогена и CN; причем каждый указанный C_{2-3} алкил, 4-членный гетероциклоалкил и 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} .

29. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ и $S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} .

30. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и галогена.

31. Соединение по любому из пп. 1, 2 и 9-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{f3} представляет собой C_{1-3} галогеналкил.

32. Соединение по любому из пп. 1, 2 и 9-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{f3} представляет собой R^{f3} -a.

33. Соединение по любому из пп. 1, 2 и 9-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{f3} представляет собой R^{f3} -b.

34. Соединение по любому из пп. 1, 2, 9-30, 32 и 33, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^x представляет собой H.

35. Соединение по любому из пп. 1, 2, 9-30, 32 и 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^x представляет собой C_{1-2} алкил.

36. Соединение по любому из пп. 1-5 и 9-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ; или

любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную

группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹.

37. Соединение по п. 1, где соединение формулы I выбрано из следующих:

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(7-хлор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6-фтор-2-метил-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(5,7-дифтор-1*H*-индол-3-ил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(2-(3-(Азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-((1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)метил)оксазолидин-2-он;

8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-2,8-диметил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

1-((2*S*,4*S*)-1-Ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-7-(8-цианонафталин-1-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[4,3-*c*]хинолин-8-карбонитрил;

8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

3-(7-(Бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-(((*S*)-1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-*N*, *N*-диметилпропанамид;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-метил-4-(5-метилпиразин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-метил-2-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-4-этокси-6-фтор-2-((4-изопропил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((эндо)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-(пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(7,8-дифторнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(6,7-дифторнафталин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-2-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

1-(1-((2S,4S)-1-Ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-7-ил)изохиолин-8-карбонитрил;

8-(1-((2S,4S)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

8-(1-((2S,4S)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрил; и

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Соединение по п. 1, где соединение формулы I выбрано из следующих:
 (2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-N,N-диметилпирролидин-1-карбоксамид; и

метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2-хлор-3-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Соединение по п. 1, где соединение формулы I выбрано из следующих:

Метил(1S,3R,5S)-3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-(5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

Метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

Метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2-хлор-3-фторфенил)-2-((R)-1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

8-(2-((R)-1-Ацетилпирролидин-2-ил)-1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрил;

5-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-ил)-N-метилпиколинамид;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-фтор-4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

Метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(5-фтор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

Метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-

(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

Этил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-2-((R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метил-d3)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-2-((R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-фтор-4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

5-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-ил)-N-метилпиколинамид;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

Метил(1R,3R,5R)-3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-2-((1R,3R,5R)-2-(циклопропанкарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил; и

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

40. Соединение по п. 1, где соединение формулы I выбрано из следующих:

Метил(2R,4S)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат;

Метил(2R,5R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат;

Метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-3-хлор-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

4-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(2-оксопирозин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-4-ил)-2-фтор-*N*-метилбензамид;

Метил((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)этил)карбамат;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)этил)-2,2-дифторацетамид;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)этил)-2,2-дифторацетамид;

(2*S*)-*N*-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)этил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)этил)циклопропансульфонамид;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)этил)тиазол-4-карбоксамид; и

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)этил)-*N*-метилциклопропанкарбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

41. Соединение по п. 1, где соединение формулы I выбрано из следующих:

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)этил)-1-метилциклопропан-1-карбоксамид;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрил;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)этил)-1-

фторциклопропан-1-карбоксамид;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-2-(1-(2,6-диметил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)этил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)пиридазин-3-карбоксамид;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-((*R*)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

5-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-4-ил)-*N*, *N*-диметилпиколинамид; и

метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(4-((диметиламино)метил)-2,3-дифторфенил)-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

43. Способ ингибирования активности KRAS, при этом указанный способ включает приведение в контакт соединения по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или композиции по п. 42 с KRAS.

44. Способ по п. 43, при котором приведение в контакт включает введение соединения пациенту.

45. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с ингибированием взаимодействия KRAS, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п. 42.

46. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с ингибированием белка KRAS, несущего мутацию G12D, причем указанный способ включает введение

пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-41 или их фармацевтически приемлемой соли или композиции по п. 42.

47. Способ лечения рака у пациента, причем указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-41, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п. 42.

48. Способ по п. 47, при котором рак выбран из карцином, гематологических видов рака, сарком и глиобластомы.

49. Способ по п. 48, при котором гематологический рак выбран из миелопролиферативных новообразований, миелодиспластического синдрома, хронического и ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза и множественной миеломы.

50. Способ по п. 48, при котором карцинома выбрана из карциномы поджелудочной железы, толстой и прямой кишки, легкого, мочевого пузыря, желудка, пищевода, молочной железы, головы и шеи, кожи шейки матки и щитовидной железы.

51. Способ по п. 46, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой иммунологическое или воспалительное расстройство.

52. Способ по п. 51, при котором иммунологическое или воспалительное расстройство представляет собой ассоциированное с Ras лимфопролиферативное расстройство и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, вызванный соматическими мутациями KRAS.

По доверенности