



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

*A61K 9/14* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 31/496* (2006.01)  
*A61K 47/02* (2006.01)  
*A61K 47/06* (2006.01)  
*A61K 47/32* (2006.01)  
*A61P 35/02* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 471/04* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2013124823/04, 05.10.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
05.10.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
29.10.2010 US 61/408,527

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2014 Бюл. № 34

(45) Опубликовано: 20.03.2016 Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 20100160322 A1, 24.06.2010. US 20100152183 A1, 17.06.2010. US 20100184750 A1, 22.07.2010. LEUNER C. et al, Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersion, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2000, v. 50, No 1, p. 47-60. EA 10832 B1, 30.12.2008.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 29.05.2013

(86) Заявка РСТ:  
US 2011/054959 (05.10.2011)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/121758 (13.09.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

**РЕШ Эстер (DE),**  
**ХЕЛИГ Петер (DE),**  
**ЛИНДЛИ Дэвид Дж. (US),**  
**САНЗГИРИ Йешвант Д. (US),**  
**ТУН Пин (US)**

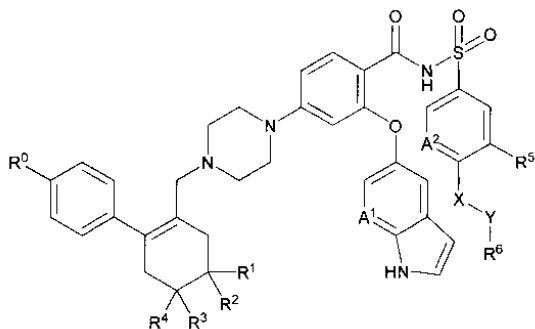
(73) Патентообладатель(и):

**ЭББВИ БАХАМАЗ ЛТД. (BS),**  
**ЭББОТТ ГМБХ УНД КО.КГ (DE)**

**(54) ПОЛУЧЕННЫЕ ЭКСТРУЗИЕЙ РАСПЛАВА ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИНДУЦИРУЮЩЕЕ АПОПТОЗ СРЕДСТВО**

(57) Реферат:

Изобретение относится к твердой дисперсии для индукции апоптоза. Дисперсия включает соединение Формулы I



где:  $R^0$  обозначает хлор;  $R^1$  и  $R^2$  обозначают H;  $R^3$  и  $R^4$  обозначают метил;  $A^1$  обозначает N, и  $A^2$  обозначает CH;  $R^5$  обозначает нитро; X обозначает -NH-; Y обозначает  $-(CH_2)_n-$ , где  $n=1$ ; и  $R^6$  выбран из группы, состоящей из тетрагидропиранила и 4-гидрокси-4-метилциклогексила; или его фармацевтически приемлемую соль. Причем соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль диспергированы в твердой матрице, которая включает (а) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый водорастворимый полимерный носитель и (б) по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое поверхностно-

активное вещество. При этом менее 5% соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли находится в кристаллической форме при наблюдении рентгеновской дифрактометрией. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в количестве, эквивалентном количеству родительского соединения, от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый водорастворимый полимерный носитель присутствует в количестве от приблизительно 70% до приблизительно 85% по массе, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе. Также предложены способ получения дисперсии, пригодная для пероральной доставки фармацевтическая лекарственная форма. Твердая дисперсия является подходящей для перорального введения пациенту, имеющему потребность в лечении заболевания, характеризующегося суперэкспрессией одного или более антиапоптотических белков семейства Bcl-2, например, рака. 4 н. и 40 з.п. ф-лы, 1 ил., 17 табл., 19 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K 9/14* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 31/496* (2006.01)  
*A61K 47/02* (2006.01)  
*A61K 47/06* (2006.01)  
*A61K 47/32* (2006.01)  
*A61P 35/02* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 471/04* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2013124823/04, 05.10.2011

(24) Effective date for property rights:  
05.10.2011

Priority:

(30) Convention priority:  
29.10.2010 US 61/408,527

(43) Application published: 10.12.2014 Bull. № 34

(45) Date of publication: 20.03.2016 Bull. № 8

(85) Commencement of national phase: 29.05.2013

(86) PCT application:  
US 2011/054959 (05.10.2011)(87) PCT publication:  
WO 2012/121758 (13.09.2012)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,  
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

**RESH Ester (DE),**  
**KHELIG Peter (DE),**  
**LINDLI Devid Dzh. (US),**  
**SANZGIRI Jeshvant D. (US),**  
**TUN Pin (US)**

(73) Proprietor(s):

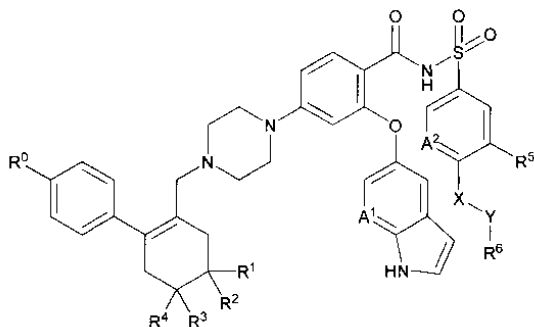
**EBBVI BAKHAMAZ LTD. (BS),**  
**EBBOTT GMBKH UND KO.KG (DE)**

(54) **SOLID DISPERSIONS PRODUCED BY MELT EXTRUSION AND CONTAINING APOPTOSIS-INDUCING AGENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to a solid dispersion for apoptosis induction. The dispersion contains a compound of formula I



where:  $R^0$  means chlorine;  $R^1$  and  $R^2$  mean H;  $R^3$  and  $R^4$  mean methyl;  $A^1$  means N, and  $A^2$  mean CH;  $R^5$

means nitro; X means -NH-; Y means  $-(CH_2)_n-$ , where  $n = 1$ ; and  $R^6$  is specified in a group consisting of tetrahydropyranyl and 4-hydroxy-4-methylcyclohexyl; or its pharmaceutically acceptable salt. The compound of Formula I or its pharmaceutically acceptable salt are dispersed in a solid matrix which contains (a) at least one pharmaceutically acceptable water-soluble polymer carrier, and (b) at least one pharmaceutically acceptable surfactant. At least 5% of the compound of Formula I or its pharmaceutically acceptable salt is presented in the crystalline form if studied by X-ray diffractometry. The compound or its pharmaceutically acceptable salt is presented in an amount equal to an amount of a parent compound from approximately 5% to approximately 15% by weight; at least one pharmaceutically acceptable water-soluble polymer carrier is presented in an amount from approximately 70% to approximately 85% by

weight, and at least one pharmaceutically acceptable surfactant is presented in an amount from approximately 5% to approximately 15% by weight. There are also presented a method for producing dispersion and a pharmaceutical dosage form applicable for oral delivery.

EFFECT: solid dispersion is applicable for oral administration in the patient in need of treating a disease characterised by overexpression of one or more Bcl-2 family antiapoptotic proteins, eg cancer.  
44 cl, 1 dwg, 17 tbl, 19 ex

R U 2 5 7 7 8 5 9 C 2

R U 2 5 7 7 8 5 9 C 2

## ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По этой заявке испрашивается приоритет временной заявки 61/408,527, поданной 29 октября 2010, которая тем самым включена путем ссылки, как если бы была сформулирована полностью.

5 Перекрестная ссылка также делается, без испрашивания права приоритета или статуса уровня техники, на следующую находящуюся на рассмотрении заявку на патент США, содержащую объект, связанный с настоящей заявкой: номер 12/787,682 (U.S. 2010/0305122), названную “Индущирующие апоптоз средства для лечения рака и иммунных и аутоиммунных заболеваний”, все раскрытие которой включено в настоящее описание  
10 путем ссылки.

## ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к твердой дисперсии, включающей индуцирующее апоптоз средство, к фармацевтическим лекарственным формам, включающим такую дисперсию, к способам получения такой дисперсии и лекарственных форм и к способам  
15 их применения для лечения заболеваний, характеризующихся суперэкспрессией семейства антиапоптотических белков Bcl-2.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Суперэкспрессия белков Bcl-2 коррелирует с резистентностью к химиотерапии, клиническими результатами, прогрессированием заболевания, полным прогнозом или  
20 их комбинацией при различных видах рака и нарушений иммунной системы.

Уклонение от апоптоза является маркером рака (Hanahan & Weinberg (2000) Cell 100: 57-70). Раковые клетки должны преодолевать непрерывный обстрел клеточными стрессами, такими как повреждение ДНК, активация онкогена, aberrантная прогрессия клеточного цикла и суровое микроокружение, которые заставили бы нормальные  
25 клетки перенести апоптоз. Одним из первичных средств, которыми раковые клетки уклоняются от апоптоза, является повышающая регуляция антиапоптотических белков семейства Bcl-2.

Специфическим типом опухолевого заболевания, для которого необходимы улучшенные виды терапии, является неходжкинская лимфома (NHL). NHL является  
30 шестым из самых распространенных типов новых случаев рака в США и встречается прежде всего у пациентов в возрасте 60-70 лет. NHL представляет собой не одно заболевание, а семейство родственных заболеваний, которые классифицируются на основе нескольких характеристик, включая клинические признаки и гистологию.

Один способ классификации помещает различные гистологические подтипы в две  
35 главных категории на основании естественной истории заболевания, то есть, является ли заболевание медленно развивающимся или агрессивным. В общем, медленно развивающиеся подтипы растут медленно и в целом инкурабельны, тогда как агрессивные подтипы растут быстро и потенциально излечимы. Фолликулярные лимфомы представляют собой самый распространенный медленно развивающийся  
40 подтип, а диффузные крупноклеточные лимфомы составляют самый распространенный агрессивный подтип. Онкогенный белок Bcl-2 был первоначально описан при В-клеточной неходжкинской лимфоме.

Лечение фолликулярной лимфомы обычно состоит из биологической или комбинированной химиотерапии. Обычно используется комбинированная терапия  
45 ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном (R-CHOP), такая как комбинированная терапия ритуксимабом, циклофосфамидом, винкристином и преднизолоном (RCVP). Также используется монотерапия ритуксимабом (нацеливающим CD20, фосфопротеин, однородно экспрессируемый на поверхности В-

клеток), или флударабином. Добавление ритуксимаба к режимам химиотерапии может обеспечить улучшенный уровень ответа и увеличенное выживание без прогрессии.

5 Средства радиоиммунотерапии, высокодозовая химиотерапия и трансплантация стволовых клеток могут использоваться для лечения рефрактерных или рецидивирующих NHL. В настоящее время не существует апробированного режима лечения, который приводит бы к выздоровлению, и текущие руководства рекомендуют лечить пациентов в контексте клинического испытания, даже в режиме первой линии.

10 Лечение первой линии пациентов с агрессивной большой В-клеточной лимфомой обычно состоит из ритуксимаба, циклофосфида, доксорубина, винкристина и преднизона (R-СНОР) или отрегулированной дозы этопозида, преднизона, винкристина, циклофосфида, доксорубина и ритуксимаба (DA-EPOCH-R).

15 Большинство лимфом первоначально отвечает на любую из этих терапий, но опухоли обычно рецидивируют и в конечном счете становятся рефрактерными. Чем больше число режимов, которые получают пациенты, тем более резистентным к химиотерапии становится заболевание. Средний ответ на терапию первой линии составляет приблизительно 75%, 60% на вторую линию, 50% на третью линию и приблизительно 35-40% на терапию четвертой линии. Уровень ответа, приближающийся к 20% в случае единственного средства при множественных рецидивах, считается положительным и

20 гарантирующим дальнейшее исследование. Другие опухолевые заболевания, для которых необходимы улучшенные виды терапии, включают лейкозы, такие как хронический лимфоцитарный лейкоз (такой как NHL, В-клеточная лимфома) и острый лимфоцитарный лейкоз.

Хронический лимфоидный лейкоз (CLL) является наиболее распространенным типом лейкоза. CLL прежде всего является заболеванием взрослых, более 75% людей, у которых его недавно диагностировали, имеет возраст 50, но в редких случаях он также встречается у детей. Комбинированные химиотерапии представляют собой превалирующий вид лечения, например, флударабин с циклофосфидом и/или ритуксимабом, или более сложные комбинации, такие как СНОР или R-СНОР.

30 Острый лимфоцитарный лейкоз, также известный как острый лимфобластный лейкоз (ALL), является прежде всего детской болезнью, ранее с по существу нулевой выживаемостью, но в настоящее время с 75%-ой выживаемостью вследствие использования комбинированных химиотерапий, подобных упомянутым выше. Все еще необходимы новые терапии, чтобы обеспечить дальнейшее повышение выживаемости.

35 Существующие химиотерапевтические средства проявляют антиканцерогенный эффект, индуцируя апоптоз через различные механизмы. Однако многие опухоли в конечном счете становятся резистентными к этим средствам. Было показано, что Bcl-2 и Bcl-X<sub>L</sub> придают резистентность к химиотерапии в тестах кратковременного выживания *in vitro* и, совсем недавно, *in vivo*. Это позволяет предположить, что, если могут быть разработаны улучшенные виды терапии, направленные на подавление функции Bcl-2 и Bcl-X<sub>L</sub>, такая резистентность к химиотерапии может быть успешно преодолена.

45 Участие белков Bcl-2 в раке мочевого пузыря, раке мозга, раке молочной железы, раке костного мозга, раке шейки матки, CLL, колоректальном раке, раке желудка, гепатоцеллюлярном раке, лимфобластном лейкозе, фолликулярной лимфоме, лимфоидных злокачественных процессах Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланоме, миелогенном лейкозе, миеломе, раке полости рта, раке яичника, немелкоклеточном раке легкого, раке предстательной железы, мелкоклеточном раке легкого, раке селезенки и т.п. описан в международных патентных публикациях

WO2005/024636 и WO2005/049593.

Участие белков Bcl-2 в иммунных и аутоиммунных заболеваниях описано, например, Puck & Zhu (2003) Current Allergy and Asthma Reports 3:378-384; Shimazaki et al. (2000) British Journal of Haematology 110(3):584-590; Rengan et al. (2000) Blood 95(4):1283-1292; и  
5 Holzelova et al. (2004) New England Journal of Medicine 351(14):1409-1418. Участие белков Bcl-2 в отторжении трансплантата костного мозга раскрыто в публикации заявки на патент США US 2008/0182845.

Соединения, которые занимают связывающий сайт на белках Bcl-2, являются известными. Чтобы быть терапевтически полезными при пероральном введении, такие  
10 соединения должны иметь высокое связывающее средство, показывая например,  $K_i < 1$  нМ, предпочтительно  $< 0,1$  нМ, более предпочтительно  $< 0,01$  нМ, к белкам семейства Bcl-2, в частности, Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub> и Bcl-w. Они должны также быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать высокое системное экспонирование после перорального введения. Типичной мерой системного экспонирования после перорального введения  
15 соединения является область под кривой (AUC), являющейся результатом выстраивания графика плазменной концентрации соединения против времени после перорального введения.

Если водорастворимость Bcl-2-связывающих соединений является очень низкой, составитель сталкивается со значительными трудностями в том, чтобы гарантировать  
20 приемлемую пероральную биодоступность, которая сильно зависит от растворимости в водной среде желудочно-кишечного тракта. Это верно даже там, где связывающее средство очень высоко. Задача становится еще более трудной, учитывая потребность обеспечить адекватную загрузку лекарственного средства в составе, так, чтобы  
25 терапевтически эффективная доза могла вводиться в приемлемо малом объеме составленного продукта.

Жидкие лекарственные формы (включая инкапсулированные жидкости) могут быть полезными для некоторых лекарственных средств с низкой водорастворимостью, при  
30 условии, что может быть найдена подходящая фармацевтически приемлемая система растворителя (обычно на основе липидов), что обеспечивает адекватную загрузку лекарственного средства без проблем растворимости или стабильности при хранении. Другие подходы, которые были предложены для таких лекарственных средств, включают твердую дисперсию, которая вызывает собственные проблемы.

По различным причинам, таким как комплаенс пациента и маскировка вкуса, твердая  
35 лекарственная форма обычно предпочтительнее жидкой лекарственной формы. В большинстве случаев, однако, пероральные твердые лекарственные формы лекарственного средства обеспечивают более низкую биодоступность, чем пероральные растворы лекарственного средства.

Были попытки улучшить биодоступность, обеспечиваемую твердыми лекарственными  
40 формами, путем формирования твердой дисперсии, или более конкретно, твердых растворов лекарственных средств. Твердая дисперсия, или растворы, являются предпочтительными физическими системами, потому что компоненты в них легко образуют жидкие растворы при вхождении в контакт с жидкой средой, такой как желудочный сок. Легкость растворения может быть приписана, по меньшей мере  
45 частично, тому факту, что энергия, требуемая для растворения компонентов из твердой дисперсии или твердого раствора, меньше требуемой для растворения компонентов из кристаллической или микрокристаллической твердой фазы. Однако важно, чтобы лекарственное средство, высвобождаемое из твердой дисперсии или твердого раствора, оставалось водорастворимым в водных жидкостях желудочно-кишечного тракта; иначе

лекарственное средство может осадиться в желудочно-кишечный тракт, приводя к низкой биодоступности.

Международная патентная публикация WO01/00175 относится к механически стабильным фармацевтическим лекарственным формам, которые являются твердыми растворами активных ингредиентов в матрице вспомогательного средства. Эта матрица содержит гомополимер или сополимер N-винилпирролидона и жидкое или полутвердое поверхностно-активное вещество.

Международная патентная публикация WO00/57854 относится к механически стабильным фармацевтическим лекарственным формам для перорального введения, содержащим по меньшей мере одно активное соединение, по меньшей мере одно термопластичное образующее матрицу вспомогательное вещество и более чем 10% и вплоть до 40% по массе поверхностно-активного вещества, которое имеет значение гидрофильно-липофильного баланса (HLB) от 2 до 18 и является жидким при 20°C, или имеет точку каплепадения от 20°C до 50°C.

Публикация заявки на патент США 2005/0208082 относится к солюбилизующей композиции, включающей смесь TPGS ( $\alpha$ -токоферил полиэтиленгликоль сукцинат или витамин E полиэтиленгликоль сукцинат) и линолевой кислоты. Эта солюбилизующая композиция используется для диспергирования липофила в водной фазе.

Горячая экструзия расплава, многообещающая технология со все увеличивающимся использованием для усиления биодоступности плохо водорастворимых соединений лекарственного средства, является не вредящим окружающей среде процессом без использования растворителя, который, по сообщениям, предоставляет много преимуществ по сравнению с обычными твердыми лекарственными формами в терминах надежности и разнообразия (Crowley et al. (2007) Drug Development and Industrial Pharmacy 33:908-926).

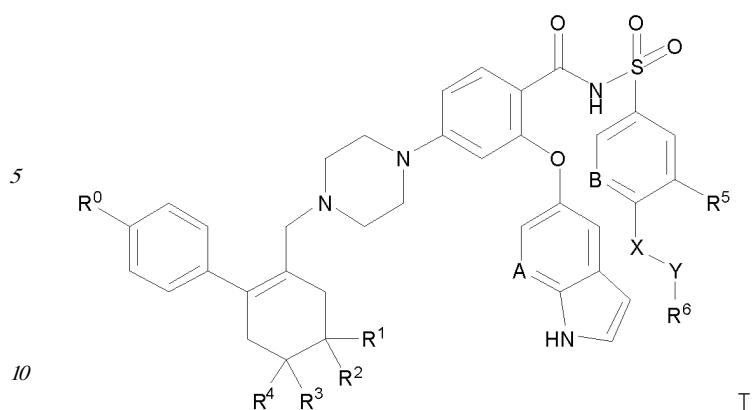
Было показано, что составляющая собственность технология экструзии из расплава (Meltrex® of Abbott GmbH, Висбаден, Германия) значительно улучшает фармакокинетические свойства некоторых лекарственных средств по сравнению с альтернативными составами. См., например, Klein et al. (2007) J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 44:401-410.

Индукцирующие апоптоз лекарственные средства, которые нацеливают семейство белков Bcl-2, таких как Bcl-2 и Bcl-X<sub>L</sub>, лучше всего вводить согласно режиму, который обеспечивает непрерывное, например, ежедневное, пополнение плазменной концентрации, поддерживая концентрацию в терапевтически эффективном диапазоне измерений. Это может быть достигнуто ежедневным парентеральным, например, внутривенным (i.v.) или внутривенным (i.p.) введением. Однако ежедневное парентеральное введение часто является непрактичным в клинических условиях, особенно для амбулаторных больных. Для усиления клинической полезности индуцирующего апоптоз средства, например, такого как химиотерапевтическое средство в случае онкологических пациентов, твердая лекарственная форма с приемлемой пероральной биодоступностью была бы очень желательной. Такая лекарственная форма, и режим для ее перорального введения, представили бы важное достижение в лечении многих типов рака, включая NHL, CLL и ALL, и с большей легкостью позволили бы осуществление комбинированной терапии с другим химиотерапевтическими средствами.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к твердой дисперсии, включающей в по существу некристаллической, например, аморфной форме, соединение Формулы I:





где:

$R^0$  обозначает галоген;

$R^1$  и  $R^2$  обозначают H или независимо обозначают метил или метокси;

$R^3$  и  $R^4$  независимо обозначают метил или метокси, если  $R^1$  и  $R^2$  обозначает H, или обозначают H, если  $R^1$  и  $R^2$  независимо обозначают метил или метокси;

A и B обозначают, каждый независимо, CH или N;

$R^5$  обозначает  $C_{1-4}$  алкил или галогеналкил,  $C_{1-4}$  алкилсульфонил или галогеналкилсульфонил, галоген, нитро или циано;

X обозначает -O- или -NH-;

Y обозначает  $-(CH_2)_n-$ , где  $n=0, 1, 2$  или 3; и

$R^6$  обозначает незамещенное или замещенное 3-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, как определено здесь, или обозначает  $NR^7R^8$ ;

причем, если  $R^6$  обозначает  $NR^7R^8$ ,  $R^7$  и  $R^8$  обозначают, каждый независимо, H или группы  $R^9-(CH_2)_m-$ , причем не более чем один из  $R^7$  и  $R^8$  обозначает H, где каждый  $R^9$  независимо обозначает 3-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в случае необходимости замещенное не более чем двумя группами  $Z^1$ , как определено ниже, и каждый m независимо означает 0 или 1; и

причем, если  $R^6$  обозначает замещенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, заместители на нем представляют собой не более чем две группы  $Z^1$  и/или не более чем одну группу  $Z^2$ , причем группы  $Z^1$  независимо выбирают из (a)  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  алкилтио,  $C_{1-4}$  алкиламино,  $C_{1-4}$  алкилсульфонила,  $C_{1-4}$  алкилсульфониламино,  $C_{1-4}$  алкилкарбонила,  $C_{1-4}$  алкилкарбониламино и  $C_{1-4}$  алкилкарбоксо, каждый из которых в случае необходимости может быть замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси,  $C_{1-4}$  алкокси, амина,  $C_{1-4}$  алкиламино, ди- $(C_{1-4}$  алкил)амино и циано, (b) галогена, (e)

гидрокси, (f) амина и (g) оксо-групп, и причем  $Z^2$  обозначает (i) другое 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в случае необходимости замещенное не более чем двумя группами  $Z^1$ , как определено выше, или (ii)  $NR^7R^8$ , где  $R^7$  и  $R^8$  имеют значения, определенные выше;

или фармацевтически приемлемую соль такого соединения. Соединение или его соль диспергированы в твердой матрице, которая включает (a) фармацевтически приемлемый

водорастворимый полимерный носитель и (b) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество.

Изобретение также относится к твердой перорально доставляемой лекарственной форме, включающей такую твердую дисперсию, в случае необходимости вместе с одним или более дополнительными эксципиентами.

Изобретение также относится к способу получения твердой дисперсии, как описано выше. Этот способ включает:

(a) подвергание повышенной температуре (i) активного фармацевтического ингредиента (API), который включает соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, (ii) фармацевтически приемлемого водорастворимого полимерного носителя и (iii) фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, чтобы обеспечить экструдированную полутвердую смесь;

(b) экструдирование полутвердой смеси, например, через фильеру; и

(c) охлаждение полученного экструдата, чтобы обеспечить твердую матрицу, включающую полимерный носитель и поверхностно-активное вещество и имеющую соединение, или его соль, диспергированное в ней в по существу некристаллической форме.

"Расплав" здесь означает жидкое или полутвердое (например, каучукообразное) состояние, вызванное повышенной температурой, причем первый компонент может гомогенно распределяться в матрице, включающей второй компонент. Как правило, второй (матричный) компонент, например, полимерный носитель, находится в таком состоянии, а другие компоненты, например, включая соединение Формулы I или его соль, растворяются в расплаве, таким образом образуя раствор.

Под "повышенной температурой" здесь понимают температуру, которая выше температуры размягчения полимерного носителя, затронутого другими компонентами, если они присутствуют, такими как мягчители или поверхностно-активные вещества.

Получение расплава может осуществляться различными путями. Смешивание компонентов может иметь место до, в течение или после формирования расплава. Например, компоненты могут быть сначала смешаны и затем подвергнуты повышенной температуре, чтобы образовать расплав; альтернативно смешивание и плавление могут иметь место одновременно. В одном варианте осуществления полимерный носитель сначала расплавляют, в случае необходимости с компонентом поверхностно-активного вещества, и API затем добавляют к полученному расплаву. Обычно расплав полностью смешивают в ходе действия повышенной температуры, чтобы гарантировать гомогенное диспергирование API.

Изобретение также относится к твердой дисперсии, полученной способом, описанным выше.

Изобретение также относится к способу лечения опухолевого, иммунного или аутоиммунного заболевания, включающему пероральное введение пациенту, имеющему заболевание, терапевтически эффективного количества твердой дисперсии, как описано выше, или одной или более твердых лекарственных форм, включающих такую дисперсию. Примеры опухолевых заболеваний включают рак. Частным иллюстративным типом рака, который может быть подвергнут лечению согласно способу по изобретению, является неходжкинская лимфома (NHL). Другим частным иллюстративным типом рака, который может быть подвергнут лечению согласно способу по изобретению, является хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). Еще одним частным иллюстративным типом рака, который может быть подвергнут лечению согласно способу по изобретению, является острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), например, у

педиатрического пациента.

Дополнительные варианты осуществления изобретения, включая более конкретные аспекты приведенных выше, будут найдены в следующем подробном описании или будут очевидны из него.

## 5 ФИГУРЫ

Фигуры приведены здесь только в целях иллюстрации выбранных вариантов осуществления, а не всех возможных, и не ограничивают объем настоящего раскрытия.

10 Фиг. 1 представляет собой блок-схему способа, включающего экструзию из расплава, полезную для формирования твердого дисперсионного продукта согласно варианту осуществления настоящей технологии.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

15 Попытки составить соединение Формулы I или его соль в перорально доставляемой лекарственной форме наткнулись на очень ограниченное число фармацевтически приемлемых жидких систем растворителя, обеспечивающих приемлемую растворимость соединения или его соли, и тенденцию всех таких проверенных систем растворителя к осадению нерастворимых твердых частиц в ходе хранения. Теперь было обнаружено, что более успешный подход состоит в составлении соединения или соли в форме твердой дисперсии. Детали этого подхода, с помощью которого становится достижимой комбинация удовлетворительной загрузки лекарственного средства, приемлемой стабильности и адекватной биодоступности с очень неперспективным классом активного ингредиента, раскрыты здесь.

Твердая дисперсия в соответствии с настоящим раскрытием включает активный ингредиент в по существу некристаллической или аморфной форме, которая является обычно более растворимой, чем кристаллическая форма. Термин “твердая дисперсия” 25 здесь охватывает системы, имеющие мелкие твердые частицы (например, по существу некристаллические или аморфные частицы) одной фазы, диспергированные в другой твердой фазе. Более конкретно, твердая дисперсия по изобретению включает частицы одного или более активных ингредиентов, диспергированные в инертном носителе или матрице в твердом состоянии, и может быть получена способами плавления или 30 растворения или комбинацией способов плавления и растворения. Согласно настоящему изобретению, как описано здесь, особенно предпочтительным является способ экструзии из расплава.

“Аморфная форма” относится к частице без определенной структуры, то есть, не имеющей кристаллической структуры.

35 Термин “по существу некристаллический” здесь означает, что не более чем приблизительно 5%, например, не более чем приблизительно 2% или не более чем приблизительно 1% кристалличности наблюдается при рентгеновской дифрактометрии. В частном варианте осуществления, никакой обнаружимой кристалличности не наблюдается одним или обоими из способов рентгеновской дифрактометрии или 40 поляризационной микроскопии. В этом отношении должно быть отмечено, что, когда не наблюдается никакой обнаружимой кристалличности, твердая дисперсия, указанная здесь, может дополнительно или альтернативно быть описана как твердый раствор.

### А. Активное соединение

Соединения Формулы I, включая их соли, пригодные согласно изобретению, обычно 45 имеют очень низкую растворимость в воде, будучи классифицируемыми как чрезвычайно нерастворимые, то есть, имеющие растворимость менее чем приблизительно 10 мкг/мл. Примерами таких активных ингредиентов являются, например, лекарственные вещества Класса IV Системы классификации биофармацевтических средств

Biopharmaceutics Classification System (BCS), которые характеризуются низкой растворимостью и низкой проницаемостью (см. "Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system", U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 2000). Следует понимать, что водорастворимость многих соединений является рН-зависимой; в случае таких соединений растворимость, представляющая интерес по изобретению, находится при физиологически релевантном рН, например, от приблизительно 1 до приблизительно 8. Таким образом, в различных вариантах осуществления, лекарственное средство имеет растворимость в воде по меньшей мере при одном значении в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 8, меньше чем приблизительно 10 мкг/мл, в некоторых случаях менее чем приблизительно 1 мкг/мл или даже меньше чем приблизительно 0,1 мкг/мл. Иллюстративно, конкретное соединение, пригодное согласно изобретению, имеет растворимость в воде при рН 4 < 0,004 мкг/мл.

Твердая дисперсия согласно настоящему изобретению включает в качестве активного ингредиента соединение Формулы I, как определено выше, или фармацевтически приемлемую соль такого соединения. В случае необходимости они могут дополнительно включать второй активный ингредиент, например, терапевтическое средство, полезное в комбинированной терапии с соединением Формулы I, как указано далее.

В одном варианте осуществления соединение имеет Формулу I, где  $R^0$  обозначает хлор.

В другом варианте осуществления соединение имеет Формулу I, где  $R^1$  обозначает метил или метокси,  $R^2$  обозначает метил, и  $R^3$  и  $R^4$ , каждый, обозначают H.

В другом варианте осуществления соединение имеет Формулу I, где  $R^5$  обозначает трифторметил, трифторметилсульфонил, хлор, бром или нитро. В более специфическом варианте осуществления, если A2 обозначает -CH-, тогда  $R^5$  обозначает нитро; и если A2 обозначает -N-, тогда  $R^5$  обозначает бром.

В более специфическом варианте осуществления соединение имеет Формулу I, где (a)  $R^0$  обозначает хлор, (b)  $R^1$  обозначает метил или метокси,  $R^2$  обозначает метил, и  $R^3$  и  $R^4$ , каждый, обозначают H, и (c)  $R^5$  обозначает трифторметил, трифторметилсульфонил, хлор, бром или нитро.

Соединения, пригодные согласно изобретению, значительно варьируют в заместителе -X-Y- $R^6$ , более конкретно, группе  $R^6$ , Формулы I. В большинстве вариантов осуществления  $R^6$  обозначает 3-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в случае необходимости замещенное, как определено выше.

Термин "карбоциклический" в рамках изобретения охватывает насыщенные и частично и полностью ненасыщенные кольцевые структуры, имеющие от 3 до 7 кольцевых атомов углерода, включая бициклические структуры. В одном варианте осуществления  $R^6$  обозначает насыщенное карбоциклическое (то есть, циклоалкильное) кольцо, например, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, в каждом случае, в случае необходимости замещенное, как более полно описано ниже.

Термин, "гетероциклический" в рамках изобретения охватывает насыщенные и частично и полностью ненасыщенные кольцевые структуры, имеющие от 4 до 7 кольцевых атомов, один или более из которых представляют собой гетероатомы,

независимо выбранные из N, O и S. Обычно гетероциклическое кольцо имеет не более чем два таких гетероатома. В одном варианте осуществления  $R^6$  обозначает насыщенное гетероциклическое кольцо, например, но не ограничиваясь ими, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, имазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиофанил, тиазолидинил, изотиазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, 1,4-диоксанил, морфолинил или тетрагидротиопиранил, в каждом случае, в случае необходимости, замещенное, как более полно описано ниже.

Если  $R^6$  обозначает карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, например, насыщенное кольцо, как описано непосредственно выше, оно может быть незамещенным или замещенным в трех положениях на кольце. Заместители, если они присутствуют, включают не более чем две группы  $Z^1$  и/или не более чем одну группу  $Z^2$ .

Группы  $Z^1$  независимо выбраны из (a)  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  алкилтио,  $C_{1-4}$  алкиламино,  $C_{1-4}$  алкилсульфонила,  $C_{1-4}$  алкилсульфониламино,  $C_{1-4}$  алкилкарбонила,  $C_{1-4}$  алкилкарбониламино и  $C_{1-4}$  алкилкарбоксокси, каждый из которых в случае необходимости может быть замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксо,  $C_{1-4}$  алкокси, амина,  $C_{1-4}$  алкиламино, ди- $(C_{1-4}$  алкил)амино и циано, (b) галогена, (e) гидроксо, (f) амина и (g) оксо-групп.

Иллюстративные примеры таких групп  $Z^1$  включают без ограничения метил, цианометил, метокси, фтор, гидроксо, амина и метилсульфонил.

Группа  $Z^2$ , если она присутствует, является дополнительным 3-7-членным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом, в случае необходимости замещенным не более чем двумя группами  $Z^1$ , как описано выше. Кольцо  $Z^2$ , если оно присутствует, является обычно, но не обязательно, насыщенным, и в большинстве случаев дополнительно не замещено. В одном варианте осуществления  $Z^2$  обозначает насыщенное карбоциклическое кольцо, например, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В другом варианте осуществления  $Z^2$  обозначает насыщенное гетероциклическое кольцо, например, но не ограничиваясь ими, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, имазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиофанил, тиазолидинил, изотиазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, 1,4-диоксанил, морфолинил или тетрагидротиопиранил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  обозначает группу  $NR^7R^8$ , где  $R^7$  и  $R^8$  обозначают, каждый независимо, H или группы  $R^9-(CH_2)_m$ , причем не более чем один из  $R^7$  и  $R^8$  обозначает H, где каждый  $R^9$  независимо обозначает 3-7-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в случае необходимости замещенное не более чем двумя группами  $Z^1$ , как определено выше, и каждый m независимо обозначает 0 или 1. Каждое из колец,  $R^9$  является обычно, но не обязательно, насыщенным, и в большинстве случаев незамещено. Иллюстративные карбоциклические кольца в  $R^7$  и/или  $R^8$  включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Иллюстративные гетероциклические кольца в  $R^7$  и/или  $R^8$  включают без ограничения азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, имазолидинил,

пиразолидинил, тетрагидрофуранил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиофанил, тиазолидинил, изотиазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, 1,4-диоксанил, морфолинил или тетрагидротииопиранил.

5 В частных вариантах осуществления R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из 4-метоксициклогексила, цис-4-гидрокси-4-метилциклогексила, транс-4-гидрокси-4-метилциклогексила, 4-морфолин-4-илциклогексила, (3R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ила, (3R)-1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпирролидин-3-ила, тетрагидро-2Н-пиран-4-ила, (3S)-тетрагидро-2Н-пиран-3-ила, 4-метокситетрагидро-2Н-пиран-4-ила, 4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ила, 4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-ила, 1-(цианометил) пиперидин-4-ила, 4-фтор-1-оксетан-3-илпиперидин-4-ила, 1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ила, 4-метилпиперазин-1-ила, 1,4-диоксан-2-ила, 4-метилморфолин-2-ила и циклопропил(оксетан-3-ил)амино.

15 Соединения Формулы I могут содержать асимметрично замещенные атомы углерода в R- или S-конфигурации; такие соединения могут присутствовать как рацематы или в избытке одной конфигурации по сравнению с другой, например, в энантиомерном отношении по меньшей мере приблизительно 85:15. Соединение может быть в основном энантиомерно чистым, например, имеющим энантиомерное отношение по меньшей мере приблизительно 95:5, или в некоторых случаях по меньшей мере приблизительно 98:2 или по меньшей мере приблизительно 99:1.

20 Соединения Формулы I могут альтернативно или дополнительно содержать углерод-углеродные двойные связи или углерод-азотные двойные связи в Z- или E-конфигурации, причем термин “Z” обозначает конфигурацию, в которой более крупные заместители находятся на одной и той же стороне такой двойной связи, и термин “E” обозначает конфигурацию, в которой более крупные заместители находятся на противоположных 25 сторонах двойной связи. Соединение может альтернативно присутствовать как смесь Z- и E-изомеров.

Соединения Формулы I могут альтернативно или дополнительно существовать как таутомеры или их равновесные смеси, в которых протон перемещается от одного атома до другого. Примеры таутомеров иллюстративно включают кето-енол, фенол-кето, оксим-нитрозо, нитро-аци, имин-енамин и т.п.

30 В одном варианте осуществления, API, присутствующий в твердой дисперсии, выбран из соединений, специфично идентифицированных в вышеуказанной заявке на патент США 12/787,682 (US 2010/0305122) в Примерах 1-378, и фармацевтически приемлемых солей таких соединений, независимо от того, охвачены ли эти соединения индивидуально 35 Формулой I по изобретению. Соединения 1-378 из этих Примеров, и иллюстративные процедуры их синтеза, воспроизведены далее. В другом варианте осуществления API, присутствующий в твердой дисперсии, выбран из Соединений 1-378 и их фармацевтически приемлемых солей, но только в той степени, в какой такие Примеры индивидуально охвачены Формулой I по изобретению. Все раскрытие заявки на патент США 12/787,682 40 (US 2010/0305122) явно включено в настоящее описание путем ссылки.

Описание синтеза репрезентативных соединений приведено ниже. Другие соединения Формулы I могут быть получены в основном аналогичными способами, как будет ясно специалисту в данной области техники. Иллюстрируемые соединения называли, используя ACD/ChemSketch Version 5.06 (05 июня 2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), ACD/ChemSketch Version 12.01 (13 мая 2009), Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario) или ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Промежуточные соединения называли, используя ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

## Соединение 1

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## 5 Соединение 1А

4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат

4'-Хлорбифенил-2-карбоксальдегид (4,1 г), пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат (4,23 г), и триацетоксиборгидрид натрия (5,61 г) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 мл) перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили метанолом и вливали в простой эфир. Раствор промывали водой и соевым раствором, концентрировали и хроматографировали на силикагеле со смесью 2-25% этилацетата/гексаны.

## Соединение 1В

1-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин

15 Соединение 1А (3,0 г) и триэтилсилан (1 мл) перемешивали в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) и трифторуксусной кислоте (30 мл) в течение 2 часов, и реакционную смесь концентрировали и затем забирали в простом эфире и концентрировали снова. Материал забирали в дихлорметане (200 мл) и растворе  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) и разделяли.

20 Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и конденсировали, получая целевое соединение.

## Соединение 1С

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фтор-трет-бутилбензоат

25 4-Бром-2-фтор-трет-бутилбензоат (14,0 г), Соединение 1В (16,05 г),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (трис (дибензилиденацетон)дипалладий(0)) (1,40 г), 2-(ди-трет-бутилфосфино)дифенил (1,82 г) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (16,2 г) перемешивали в 1,2-диметоксиэтаноле (300 мл) при  $80^\circ\text{C}$  в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 10-20% этилацетата/гексаны.

## Соединение 1D

30 2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)трет-бутилбензоат

1Н-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ол (167 мг), Соединение 1С (500 мг) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (508 мг) перемешивали в диметилсульфоксиде (5 мл) при  $130^\circ\text{C}$  в течение 24 часов. Смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом, промывали три раза водой и соевым раствором, и высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле с использованием 25% этилацетата/гексаны.

## Соединение 1E

2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

40 Соединение 1D (200 мг) и триэтилсилан (1 мл) перемешивали в дихлорметане (15 мл) и трифторуксусной кислоте (15 мл) в течение 1 часа. Смесь концентрировали, забирали в этилацетате, промывали дважды  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  и соевым раствором и высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали.

## Соединение 1F

45 3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)бензолсульфонамид

4-Фтор-3-нитробензолсульфонамид (2,18 г), 1-(тетрагидропиран-4-ил)метиламин (1,14 г) и триэтиламин (1 г) перемешивали в тетрагидрофуране (30 мл) в течение 24 часов. Раствор разбавляли этилацетатом, промывали раствором  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  и соевым

раствором и высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Продукт растирали в порошок из этилацетата.

#### Соединение 1G

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 1E (115 мг), Соединение 1F (67 мг), гидрохлорид 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида (82 мг) и 4-диметиламинопиридин (26 мг) перемешивали в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали и хроматографировали на силикагеле, используя 0-5% метанол/этилацетат.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,48 (ушир.с, 1H), 8,34 (ушир.с, 1H), 8,31 (м, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,46 (м, 4H), 7,35 (м, 2H), 7,21 (дд, 1H), 6,76 (м, 4H), 6,28 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 2,89 (м, 4H), 2,80 (м, 4H), 2,40 (м, 3H), 1,59 (м, 2H), 1,25 (м, 4H), 0,87 (м, 2H).

#### Соединение 2

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 2A

4-(3-морфолинопропиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Это соединение получали, заменяя 1-(тетрагидропиран-4-ил)метиламин 3-(N-морфолинил)пропиламином в процедуре для Соединения 1F.

#### Соединение 2B

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Это соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 2A в процедуре для Соединения 1G.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,60 (ушир.с, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,43 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,45 (м, 4H), 7,33 (м, 2H), 7,23 (дд, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,85 (м, 2H), 6,32 (д, 1H), 6,26 (д, 1H), 3,60 (м, 4H), 3,10 (м, 4H), 3,05 (м, 10H), 2,40 (м, 2H), 2,33 (м, 2H), 1,77 (м, 2H).

#### Соединение 3

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 3A

4,4-диметил-2-(трифторметилсульфонилокси)циклогекс-1-енметилкарбоксилат

К суспензии гексана, промытой NaN (17 г) в дихлорметане (700 мл), добавляли по каплям при 0°C 5,5-диметил-2-метоксикарбонилциклогексанон (38,5 г). После перемешивания в течение 30 минут, смесь охлаждали до -78°C и добавляли трифторуксусный ангидрид (40 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали, получая продукт.

#### Соединение 3B



## 2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енметилкарбоксилат

Соединение 3А (62,15 г), 4-хлорфенилбороновую кислоту (32,24 г), CsF (64 г) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (2 г) в 2:1 диметоксиэтан/метанол (600 мл) нагревали до 70°C в течение 24 часов. Смесь концентрировали. Добавляли простой эфир (4×200 мл) и смесь фильтровали. Объединенный эфирный раствор концентрировали, получая продукт.

## Соединение 3С

## (2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метанол

К смеси LiBH<sub>4</sub> (13 г), Соединения 3В (53,8 г) и простого эфира (400 мл) медленно через шприц добавляли метанол (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили 1н. HCl с охлаждением льдом. Смесь разбавляли водой и экстрагировали простым эфиром (3×100 мл). Экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 0-30% этилацетата/гексаны.

## Соединение 3D

## 4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат

Метилсульфонилхлорид (7,5 мл) добавляли при 0°C через шприц к Соединению 3С (29,3 г) и триэтиламину (30 мл) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл), и смесь перемешивали в течение 1 минуты. Добавляли N-трет-бутоксикарбонилпиперазин (25 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Суспензию промывали солевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 10-20% этилацетата/гексаны.

## Соединение 3E

## 1-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин

Соединение 3D (1 г) перемешивали в дихлорметане (10 мл), трифторуксусной кислоте (10 мл) и триэтилсилане (1 мл) в течение 1 часа. Смесь концентрировали, забирали в смеси дихлорметана (100 мл) и насыщенного водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая продукт.

## Соединение 3F

5-бром-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин

К смеси 5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (15,4 г) в тетрагидрофуране (250 мл) добавляли 1М литий гексаметилдисилазид в тетрагидрофуране (86 мл) и через 10 минут добавляли TIPS-Cl (триизопропилхлорсилан) (18,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром, и полученный раствор промывали дважды водой. Экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле с использованием 10% этилацетата/гексаны.

## Соединение 3G

1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ол

К смеси Соединения 3F (24,3 г) в тетрагидрофуране (500 мл) при -78°C добавляли 2,5М BuLi (30,3 мл). Через 2 минуты добавляли триметилборат (11,5 мл), и смеси давали нагреться до комнатной температуры за 1 час. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали три раза этилацетатом, и объединенные экстракты промывали солевым раствором и концентрировали. Сырой продукт забирали в тетрагидрофуране (200 мл)

при 0°C и добавляли 1М NaOH (69 мл), затем 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (8,43 мл), и раствор перемешивали в течение 1 часа. Добавляли Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 г) и подкисляли до pH 4-5 концентрированной HCl и твердым NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Раствор экстрагировали дважды этилацетатом, и объединенные экстракты промывали солевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 5-25% этилацетата/гексаны.

Соединение 3Н

2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-фторметилбензоат

Смесь Соединения 3G (8,5 г), 2,4-дифторметилбензоата (7,05 г) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9,32 г) в диглиме (40 мл) при 115°C перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли простым эфиром (600 мл) и промывали дважды водой и солевым раствором и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 2-50% этилацетата/гексаны.

Соединение 3I

2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

Смесь Соединения 3Н (1,55 г), Соединения 3Е (2,42 г) и НК<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,42 г) в диметилсульфоксиде (20 мл) при 135°C перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли простым эфиром (400 мл) и промывали 3× 1М NaOH и солевым раствором, и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 10-50% этилацетата/гексаны.

Соединение 3J

2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Соединение 3I (200 мг) в диоксане (10 мл) и 1М NaOH (6 мл) при 50°C перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли к раствору NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и концентрировали, получая чистый продукт.

Соединение 3К

1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил-трет-бутилкарбамат

Пиперидин-4-ил-трет-бутилкарбамат (45,00 г, 225 ммоль) и дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он (24,74 г, 247 ммоль) добавляли к дихлорметану (1000 мл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (61,90 г, 292 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Раствор экстрагировали 1М гидроксида натрия и высушивали над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали и концентрировали, и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с 10% метанолом (в дихлорметане), повышая до 20% метанола (в дихлорметане).

Соединение 3L

1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин дигидрохлорид

Раствор Соединения 3К (52,57 г, 185 ммоль) в дихлорметане (900 мл) обрабатывали 4М водным раствором HCl (462 мл), и раствор энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель удаляли под вакуумом, получая сырой продукт в форме дигидрохлоридной соли, которую использовали без дальнейшей очистки.

Соединение 3М

3-нитро-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-иламино)бензолсульфонамид

Соединение 3L (22,12 г, 86 ммоль) добавляли к 1,4-диоксану (300 мл) и воде (43 мл).

Добавляли триэтиламин (43,6 мл, 31,6 г, 313 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре, пока Соединение 3L полностью не растворилось. Добавляли 4-хлор-3-нитробензолсульфонамид, и смесь нагревали при 90°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали, и растворители удаляли под вакуумом. Добавляли 10% метанол (в дихлорметане), и раствор перемешивали энергично при комнатной температуре, пока не получали тонкодисперсную суспензию. Твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией и промывали дихлорметаном, получая чистый продукт.

#### Соединение 3N

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]амино}фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Это соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 3M в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (ушир.с, 1H), 8,53 (ушир.с, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,00 (ушир.с, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,12 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,37 (д, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,95 (м, 2H), 3,05 (м, 10H), 2,73 (м, 4H), 2,17 (м, 10H), 1,95 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

#### Соединение 4

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 4A

4-(1-метилпиперидин-4-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Это соединение получали, заменяя 1-(тетрагидропиран-4-ил)метиламин 4-амино-N-метилпиперидином в процедуре для Соединения 1F.

#### Соединение 4B

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Это соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 4A в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (ушир.с, 1H), 8,55 (ушир.с, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,35 (м, 2H), 7,18 (дд, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (д, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,09 (м, 8H), 2,77 (м, 2H), 2,05-2,30 (м, 10H), 1,95 (с, 3H), 1,39 (т, 2H), 1,24 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

#### Соединение 5

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 5A

3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)бензолсульфонамид

Смесь 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (2,18 г), 1-(тетрагидропиран-4-ил)метиламина (1,14 г) и триэтиламина (1 г) в тетрагидрофуране (30 мл) перемешивали в течение ночи, нейтрализовали концентрированной HCl и концентрировали. Остаток суспендировали в этилацетате, и осадки собирали, промывали водой и высушивали, получая целевое соединение.

#### Соединение 5B

## 4,4-диметил-2-(трифторметилсульфонилокси)циклогекс-1-енметилкарбоксилат

К суспензии промытого гексаном NaH (17 г) в дихлорметане (700 мл) по каплям при 0°C добавляли 5,5-диметил-2-метоксикарбонилциклогексанон (38,5 г). После перемешивания в течение 30 минут, смесь охлаждали до -78°C и добавляли

5 трифторуксусный ангидрид (40 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали, получая продукт.

## Соединение 5C

## 2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енметилкарбоксилат

10 Соединение 5B (62,15 г), 4-хлорфенилбороновую кислоту (32,24 г), CsF (64 г) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (2 г) в 2:1 диметоксиэтан/метанол (600 мл) нагревали до 70°C в течение 24 часов. Смесь концентрировали. Добавляли простой эфир (4×200 мл), и смесь фильтровали. Объединенный эфирный раствор

15 концентрировали, получая продукт.

## Соединение 5D

## (2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метанол

20 К смеси LiBH<sub>4</sub> (13 г), Соединения 5C (53,8 г) и простого эфира (400 мл) медленно через шприц добавляли метанол (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили 1н. HCl с охлаждением льдом. Смесь разбавляли водой и экстрагировали простым эфиром (3×100 мл). Экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 0-30% этилацетата/гексаны.

## Соединение 5E

## 4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат

25 Метилсульфонилхлорид (7,5 мл) добавляли через шприц к Соединению 5D (29,3 г) и триэтиламину (30 мл) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 1

30 минуты. Добавляли N-трет-бутоксикарбонилпиперазин (25 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Суспензию промывали соевым раствором, высушивали, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 10-20% этилацетата/гексаны.

## Соединение 5F

## 1-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин

35 Соединение 5E (200 мг) и триэтилсилан (1 мл) перемешивали в дихлорметане (15 мл) и трифторуксусной кислоте (15 мл) в течение 1 часа. Смесь концентрировали, забирали в этилацетате, промывали дважды NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> и соевым раствором и высушивали

40 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали.

## Соединение 5G

## 5-бром-1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

45 К смеси 5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (15,4 г) в тетрагидрофуране (250 мл) добавляли 1M литий гексаметилдисилазид в тетрагидрофуране (86 мл), и через 10 минут добавляли TIPS-Cl (триизопропилхлорсилан) (18,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром, и полученный раствор промывали дважды водой. Экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на

силикагеле с использованием 10% этилацетата/гексаны.

#### Соединение 5H

1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ол

К смеси Соединения 5G (24,3 г) в тетрагидрофуране (500 мл) при -78°C добавляли 2,5M BuLi (30,3 мл). Через 2 минуты добавляли триметилборат (11,5 мл), и смеси давали нагреться до комнатной температуры за 1 час. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали три раза этилацетатом, и объединенные экстракты промывали солевым раствором и концентрировали. Сырой продукт забирали в тетрагидрофуране (200 мл) при 0°C и добавляли 1M NaOH (69 мл), затем 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (8,43 мл), и раствор перемешивали в течение 1 часа. Добавляли Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 г) и подкисляли до pH 4-5 концентрированной HCl и твердым NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Раствор экстрагировали дважды этилацетатом, и объединенные экстракты промывали солевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 5-25% этилацетата/гексаны.

#### Соединение 5I

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-фторметилбензоат

Смесь Соединения 5H (8,5 г), 2,4-дифторметилбензоата (7,05 г) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9,32 г) в диглиме (40 мл) при 115°C перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли простым эфиром (600 мл) и промывали дважды водой и солевым раствором, и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 2-50% этилацетата/гексаны.

#### Соединение 5J

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

Смесь Соединения 5I (1,55 г), Соединения 5F (2,42 г) и HK<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,42 г) в диметилсульфоксиде (20 мл) при 135°C перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли простым эфиром (400 мл) и промывали 3× 1M NaOH и солевым раствором, и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 10-50% этилацетата/гексаны.

#### Соединение 5K

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Соединение 5J (200 мг) в диоксане (10 мл) и 1M NaOH (6 мл) при 50°C перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли к раствору NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и концентрировали, получая чистый продукт.

#### Соединение 5L

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 5K (3,39 г), Соединение 5A (1,87 г), гидрохлорид 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида (2,39 г) и 4-диметиламинопиридин (1,09 г) перемешивали в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали и хроматографировали на силикагеле со смесью 25-100% этилацетата/гексаны, затем 10% метанола/этилацетат с 1% уксусной кислоты, получая продукт (1,62 г, 32%) в форме твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (ушир.с, 1H), 8,55 (ушир.с, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,89 (дд, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,33 (д, 2H), 7,08 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,30 (м, 4H), 3,07 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,18 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,61 (дд, 2H), 1,38 (м, 2H), 1,24 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 6

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 6А

4-(4-метилпиперазин-1-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

В круглодонную колбу на 50 мл загружали 4-хлор-3-нитробензолсульфонамид (1 г, 4,23 ммоль), 4-метилпиперазин-1-амин дигидрохлорид (1 г, 5,32 ммоль) и

N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-тетраметилэтан-1,2-диамин (3 мл, 20,01 ммоль) в диоксане (10 мл).

Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 часов. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, соль отфильтровывали через воронку Buchner, и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт добавляли на колонку с силикагелем (Analogix, SF65-200 г) и очищали, элюируя смесью 0-5% метанола в дихлорметане.

Соединение 6В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Это соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 6А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (ушир.с, 1H), 9,09 (ушир.с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,24 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,50 (м, 4H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,35 (д, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,04 (м, 4H), 2,89 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,17 (м, 6H), 1,95 (ушир.с, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,05 (м, 4H), 0,93 (с, 6H),

Соединение 7

2-(9H-карбазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Соединение 7А

2-(9H-карбазол-4-илокси)-4-фторэтилбензоат

Это соединение получали, заменяя 2,4-дифторметилбензоат 2,4-дифторэтилбензоатом и Соединение 3G 4-гидроксикарбазолом в процедуре для Соединения 3H.

Соединение 7В

2-(9H-карбазол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)этилбензоат

Это соединение получали, заменяя Соединение 3H Соединением 7А в процедуре для Соединения 3I.

Соединение 7С

2-(9H-карбазол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Это соединение получали, заменяя Соединение 3I Соединением 7В в процедуре для Соединения 3J, кроме этого, что после завершения реакции, добавляли воду и 2н. HCl, чтобы довести до рН 2, и соль HCl продукта экстрагировали, используя CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH.

## Соединение 7D

2-(9H-карбазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

5 Это соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 7C и Соединение 1F Соединением 4A в процедуре для Соединения 1G, кроме того очистку осуществляли препаративной ВЭЖХ, используя колонку C18, 250×50 мм, 10 μ, и элюируя с градиентом 20-100% CH<sub>3</sub>CN против 0,1% трифторуксусной кислоты в воде, получая продукт в форме бистрифторацетатной соли.

10 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,82 (ушир.с, 1H), 11,40 (с, 1H), 9,70, 9,40 (оба очень ушир.с, всего 2H), 8,40 (д, 1H), 8,10 (ушир.д, 1H), 7,90 (ушир.д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,38 (м, 3H), 7,22 (м, 2H), 7,07 (м, 4H), 6,78 (дд, 1H), 6,43 (дд, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,60, 3,30, 3,10, 2,80 (все ушир.м, всего 11H), 2,20, 2,10, 2,00 (все ушир.м, всего 8H), 1,78 (м, 2H), 1,42 (м, 2H), 1,25 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

## Соединение 8

2-(9H-карбазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

20 Соединение 8A

3-нитро-4-(3-(пирролидин-1-ил)пропиламино)бензолсульфонамид

Это соединение получали, заменяя 1-(тетрагидропиран-4-ил)метиламин 3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-амином в процедуре для Соединения 1F.

25 Соединение 8B

2-(9H-карбазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

30 Это соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 7C и Соединение 1F Соединением 8A в процедуре для Соединения 1G, кроме того, что очистку осуществляли препаративной ВЭЖХ, используя колонку C18, 250×50 мм, 10 μ, и элюируя с градиентом 20-100% CH<sub>3</sub>CN против 0,1% трифторуксусной кислоты в воде, получая продукт в форме бистрифторацетатной соли.

35 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,80 (ушир.с, 1H), 11,42 (с, 1H), 9,50, 9,25 (оба очень ушир.с, всего 2H), 8,58 (ушир.т, 1H), 8,43 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,38 (м, 3H), 7,23 (м, 2H), 7,07 (м, 3H), 6,93 (д, 1H), 6,78 (дд, 1H), 6,44 (дд, 1H), 6,18 (с, 1H), 3,70, 3,60, 3,20, 3,00 (все ушир.м, всего 18H), 2,18 (ушир.м, 2H), 2,00-180 (модулированный, 8H), 1,42 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

40 Соединение 9

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-морфолин-4-ил)циклогексил]амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 9A

транс-трет-бутил-4-морфолиноциклогексилкарбамат

45 Раствор трет-бутил-4-аминоциклогексилкарбамата (20,32 г, 95 ммоль), простого бис(2-бромэтилового) эфира (14,30 мл, 114 ммоль) и триэтиламина (33,0 мл, 237 ммоль) в N,N-диметилформамиде (200 мл) перемешивали в течение 16 часов при 70°C.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, и продукт

экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали раствором карбоната натрия (15% водный раствор), высушивали и концентрировали. Продукт использовали на следующей стадии без очистки.

#### Соединение 9В

5 транс-4-морфолиноциклогексанамина дигидрохлорид  
 К раствору транс-трет-бутил-4-морфолиноциклогексилкарбамата (19,2 г, 67,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли HCl (100 мл, 400 ммоль) (4M в диоксане), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром, и твердую соль отфильтровывали и  
 10 высушивали в сушильном шкафу.

#### Соединение 9С

транс-4-(4-морфолиноциклогексиламино)-3-нитробензолсульфонамид  
 Раствор дигидрохлорида транс-4-морфолиноциклогексанамина (5 г, 19,44 ммоль), 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (4,32 г, 19,63 ммоль) и триэтиламина (20 мл, 143  
 15 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Твердый продукт отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном, простым эфиром, дихлорметаном (3х) и высушивали под вакуумом.

#### Соединение 9D

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)  
 20 -N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Это соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 9С в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,61 (ушир.с, 1H), 8,49 (ушир.с, 1H),  
 25 8,12 (м, 1H), 7,99 (ушир.с, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 7,01 (м, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,36 (д, 1H), 6,21 (д, 1H), 3,60 (м, 4H), 3,04 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,57 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,18 (м, 6H), 2,05 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,38 (м, 6H), 1,15 (м, 3H), 0,92 (с, 6H).

#### Соединение 10

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 10А

35 4-(2-метоксиэтиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Это соединение получали, заменяя 1-(тетрагидропиран-4-ил)метиламин 2-метоксиэтиламино в процедуре для Соединения 1F.

#### Соединение 10В

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Это соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 10А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,65 (ушир.с, 1H), 8,58-8,49 (м, 1H), 8,55  
 45 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,34 (м, 2H), 7,06 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,61-3,51 (м, 4H), 3,31 (с, 3H), 3,07 (м, 4H), 2,74 (м, 2H), 2,17 (м, 6H), 1,95 (ушир.с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Соединение 11



4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-{[(3S)-тетрагидро-2Н-пиран-3-илметил]амино}фенилсульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 11А

5 (S)-3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метиламино)бензолсульфонамид и (R)-3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метиламино)бензолсульфонамид

Эту рацемическую смесь получали, заменяя 1-(тетрагидропиран-4-ил)метиламин (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метанамином в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 11В

10 (S)-3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метиламино)бензолсульфонамид

Рацемическую смесь Соединения 11А разделяли хиральной SFC на колонке AD (21 мм внутр.д. × 250 мм в длину) с использованием градиента 10-30% 0,1% диэтиламинметанола в CO<sub>2</sub> за 15 минут (температура сушильного шкафа: 40°C; объемная скорость потока: 40 мл/мин), получая целевое соединение.

15 Соединение 11С

(R)-3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метиламино)бензолсульфонамид

Рацемическую смесь Соединения 11А разделяли хиральной SFC на колонке AD (21 мм внутр.д. × 250 мм в длину) с использованием градиента 10-30% 0,1% диэтиламинметанола в CO<sub>2</sub> за 15 минут (температура сушильного шкафа: 40°C; объемная скорость потока: 40 мл/мин), получая целевое соединение.

20

Соединение 11D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-{[(3S)-тетрагидро-2Н-пиран-3-илметил]амино}фенилсульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

25

К смеси Соединения 3J (59,8 мг, 0,105 ммоль), Соединения 11В (33 мг, 0,105 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амин (38,4 мг, 0,314 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида (24,07 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой на колонке C18, используя градиент 40-60% ацетонитрила/0,1% трифторуксусной кислоты в воде, получая целевое соединение в форме трифторацетатной соли. Соль трифторуксусной кислоты растворяли в дихлорметане (6 мл) и промывали 50%-ым водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой высушивали над безводным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, получая целевое соединение.

30

35

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 11,40 (с, ушир., 1H), 8,53-8,58 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,47-7,54 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,02-7,09 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,79 (дд, 1H), 3,69-3,73 (м, 1H), 3,22-3,37 (м, 3H), 3,16-3,21 (м, 1H), 3,07 (с, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,09-2,24 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,86-1,93 (м, 1H), 1,79-1,85 (м, 1H), 1,58-1,64 (м, 1H), 1,42-1,51 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 1,25-1,34 (м, 1H), 0,92 (с, 6H).

40

Соединение 12

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-(1,4-диоксан-2-илметокси)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

45

Соединение 12А

4-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

(1,4-Диоксан-2-ил)метанол (380 мг, 3,22 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) обрабатывали гидридом натрия (60%) (245 мг, 6,13 ммоль) при комнатной температуре

в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали в ванне со льдом и добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (675 мг, 3,06 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и добавляли другую часть гидрида натрия (60%) (245 мг, 6,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и гасили водой со льдом (3 мл). Мутную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток растирали с метанолом, получая целевое соединение.

#### Соединение 12В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-(1,4-диоксан-2-илметокси)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 12А вместо Соединения 11В.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,67 (с, 1H), 11,42 (с, ушир., 1H), 8,34 (с, 1H), 8,03 (д, 2H), 7,48-7,55 (м, 3H), 7,41 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,20-4,28 (м, 2H), 3,85-3,91 (м, 1H), 3,82 (дд, 1H), 3,74-3,78 (м, 1H), 3,59-3,69 (м, 2H), 3,41-3,51 (м, 2H), 3,05-3,17 (м, 4H), 2,83 (с, ушир., 2H), 2,27 (с, ушир., 4H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

#### Соединение 13

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-{[(3R)-тетрагидро-2Н-пиран-3-илметил]амино}фенил]сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 11С вместо Соединения 11В. Протонные спектры ЯМР Соединения 13 и Соединения 11D идентичны.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,68 (с, 1H), 11,40 (с, ушир., 1H), 8,53-8,58 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,47-7,54 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,02-7,09 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,79 (дд, 1H), 3,69-3,73 (м, 1H), 3,22-3,37 (м, 3H), 3,16-3,21 (м, 1H), 3,07 (с, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,09-2,24 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,86-1,93 (м, 1H), 1,79-1,85 (м, 1H), 1,58-1,64 (м, 1H), 1,42-1,51 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 1,25-1,34 (м, 1H), 0,92 (с, 6H).

#### Соединение 14

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(2-нафтилсульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя нафталин-2-сульфонамид (47 мг, 0,227 ммоль) вместо Соединения 11В.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,82 (с, 1H), 11,69 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,97 (дд, 2H), 7,82 (дд, 1H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,18 (с, 1H), 3,04 (с, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,10-2,20 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Соединение 15

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 15А

6,6-диметил-4-оксотетрагидро-2Н-пиран-3-метилкарбоксилат

К суспензии вымытого гексаном NaH (0,72 г, 60% в минеральном масле) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли раствор 2,2-диметилдигидро-2Н-пиран-4(3Н)-она (2,0 г) в тетрагидрофуране (20 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре

в течение 30 минут. Диметилкарбонат (6,31 мл) добавляли по каплям шприцем. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Анализ LC/MS показал ожидаемый продукт как главный продукт. Смесь подкисляли 5%-ой HCl и экстрагировали дихлорметаном (100 мл×3) и промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После упаривания, сырой продукт загружали на колонку и элюировали 10%-ым этилацетатом в гексане, получая продукт.

#### Соединение 15B

6,6-диметил-4-(трифторметилсульфонилокси)-5,6-дигидро-2H-пиран-3-метилкарбоксилат

К охлажденной (0°C) перемешиваемой суспензии NaN (0,983 г, 60% в минеральном масле) в простом эфире (50 мл) добавляли Соединение 15A (3,2 г). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, после чего добавляли Tf<sub>2</sub>O (4,2 мл). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли простым эфиром (200 мл) и промывали 5% HCl, водой и соевым раствором. После высушивания над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, выпаривание растворителя давало сырой продукт, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

#### Соединение 15C

4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-метилкарбоксилат

К раствору Соединения 15B (2,88 г), 4-хлорфенилбороновой кислоты (1,88 г) и Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,578 г) в толуоле (40 мл) и этаноле (10 мл) добавляли 2н. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мл). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Смесь разбавляли простым эфиром (300 мл) и промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После выпаривания растворителя, остаток загружали на колонку и элюировали 3%-ым этилацетатом в гексане, получая продукт.

#### Соединение 15D

(4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)метанол

К раствору Соединения 15C (1,6 г) в простом эфире (20 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (1,2 г). Смесь перемешивали в течение 4 часов. Смесь тщательно подкисляли 5% HCl и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3) и промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После концентрации, сырой продукт загружали на колонку и элюировали 10%-ым этилацетатом в гексане, получая продукт.

#### Соединение 15E

4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-карбальдегид

К раствору оксалилхлорида (1,1 г) в дихлорметане (30 мл) при -78°C добавляли диметилсульфоксид (6,12 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 минут и затем добавляли раствор Соединения 15D (1,2 г) в дихлорметане (10 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов, после чего добавляли триэтиламин (10 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, и температуре давали повыситься до комнатной температуры. Смесь разбавляли простым эфиром (300 мл) и промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Концентрация растворителя и очистка колонки (5% этилацетат в гексане) давала продукт.

#### Соединение 15F

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(пиперазин-1-ил)метилбензоат

Смесь Соединения 3H (20,5 г) и пиперазина (37,0 г) в диметилсульфоксиде (200 мл) нагревали до 110°C в течение 24 часов, и смеси давали охладиться до комнатной температуры. Смесь выливали в воду (1 л), экстрагировали три раза дихлорметаном,

и объединенные экстракты промывали 2х водой и солевым раствором и фильтровали, и концентрировали, получая чистый продукт.

#### Соединение 15G

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

К раствору Соединения 15E (100 мг) и Соединения 15F (177 мг) в дихлорметане (10 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (154 мг). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали 2% NaOH, водой и солевым раствором. После высушивания над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, смесь фильтровали, и растворитель выпаривали под вакуумом. Остаток загружали на колонку и элюировали 30%-ым этилацетатом в гексане, получая чистый продукт.

#### Соединение 15H

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

К раствору Соединения 15G (254 мг) в тетрагидрофуране (4 мл), метаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH H<sub>2</sub>O (126 мг). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь затем нейтрализовали 5% HCl и разбавляли этилацетатом (200 мл). После промывки солевым раствором, ее высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и выпаривание растворителя давали продукт.

#### Соединение 15I

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил)сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 1G, заменяя Соединение 1E Соединением 15H.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (ушир.с, 1H), 11,42 (с, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,48-7,54 (м, 3H), 7,38 (д, 2H), 7,12 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,85 (м, 2H), 3,27 (м, 6H), 3,07 (м, 2H), 2,84 (м, 2H), 2,14 (м, 5H), 1,92 (м, 1H), 1,42 (м, 2H), 1,24 (м, 2H), 1,10 (с, 6H),

#### Соединение 16

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил)сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 16А

4-(2-метоксиэтиламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

Раствор 4-фтор-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамида (1,536 г, 5 ммоль), 2-метоксиэтанамина (0,376 г, 5 ммоль) и триэтиламина (1,939 г, 15 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (30 мл) нагревали при 55°C в течение 3 часов. Раствор разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором и высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, и фильтрат концентрировали. Сырой материал использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

#### Соединение 16B

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил)сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Это соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 16А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (ушир.с, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,51 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 3,06 (м, 4H), 2,75 (м, 2H), 2,17 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 17

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-N-({4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Соединение 17А

4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

Это соединение получали, заменяя 2-метоксиэтанамин 1-(тетрагидропиран-4-ил)метиламином в процедуре для Соединения 16А.

Соединение 17В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-N-({4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Это соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 17А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,70 (ушир.с, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,05 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,18 (д, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,25 (м, 4H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (м, 2H), 2,17 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,84 (м, 1H), 1,54 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,24 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 18

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Соединение 18А

2-(1H-индол-5-илокси)-4-фторметилбензоат

Смесь 5-гидроксииндола (8,5 г), 2,4-дифторметилбензоата (7,05 г) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9,32 г) в диглиме (40 мл) перемешивали при 115°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли простым эфиром (600 мл) и промывали дважды водой и соевым раствором, и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 2-50% этилацетата/гексаны.

Соединение 18В

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

Смесь Соединения 18А (1,7 г), Соединения 3Е (1,8 г) и НК<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,21 г) в диметилсульфоксиде (20 мл) перемешивали при 135°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли простым эфиром (400 мл) и промывали 3× 1M NaOH и соевым раствором, и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 10-50% этилацетата/гексаны.

Соединение 18С

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Соединение 18В (200 мг) в диоксане (10 мл) и 1M NaOH (6 мл) перемешивали при

50°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли к раствору  $\text{NaN}_2\text{PO}_4$ , и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и концентрировали, получая чистый продукт.

Соединение 18D

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, заменяя Соединение 3J Соединением 18C и Соединение 11B Соединением 1F.

10  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,18 (с, 2H), 8,59-8,64 (м, 2H), 7,80 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,39-7,42 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,8 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,24-3,32 (м, 4H), 3,03 (с, 3H), 2,73 (с, 2H), 2,12-2,17 (м, 5H), 1,68-1,94 (м, 3H), 1,61 (д, 2H), 1,37 (т, 2H), 1,24-1,27 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

15 Соединение 19

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

20 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, заменяя Соединение 11B Соединением 9B и Соединение 3J Соединением 18C.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, пиридин- $d_5$ )  $\delta$  12,29 (с, 1H), 9,29 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,37 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 8,32 (дд,  $J=9,3$ , 2,3 Гц, 1H), 8,18 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,52-7,57 (м, 2H), 7,39-7,47 (м, 3H), 7,10 (дд,  $J=8,7$ , 2,3 Гц, 1H), 7,05-7,08 (м, 2H), 6,90 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 6,74 (дд,  $J=9,0$ , 2,3 Гц, 1H), 6,59-6,63 (м, 1H), 6,55 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 3,72-3,78 (м, 4H), 3,33-3,43 (м, 1H), 2,99-3,09 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,46-2,54 (м, 4H), 2,16-2,29 (м, 3H), 2,09-2,14 (м, 4H), 2,05 (д,  $J=11,9$  Гц, 2H), 1,97 (д,  $J=1,8$  Гц, 2H), 1,87 (д,  $J=11,6$  Гц, 2H), 1,19-1,42 (м, 6H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 20

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, заменяя Соединение 11B Соединением 10A и Соединение 3J Соединением 18C.

35  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,20 (ушир.с, 1H), 11,15 (с, 1H), 8,59 (м, 2H), 7,81 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,36 (м, 4H), 7,08 (м, 4H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,14 (м, 1H), 3,58 (м, 4H), 3,30 (с, 3H), 3,03 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,15 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 21

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-[(3S)-тетрагидро-2H-пиран-3-илметил]амино]фенил)сульфонил]бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, заменяя Соединение 3J Соединением 18C.

45  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,17 (с, 2H), 8,53-8,65 (м, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,02-7,09 (м, 3H), 6,82-6,92 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,68-3,82 (м, 2H), 3,22-3,32 (м, 2H), 3,13-3,22 (м, 1H), 3,03 (с, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,09-2,23 (м, 6H), 1,78-1,98 (м, 4H), 1,56-1,66 (м, 1H), 1,43-1,51 (м, 1H), 1,37 (т, 2H), 1,22-1,33 (м, 1H), 0,92 (с, 6H).

## Соединение 22

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(3R)-тетрагидро-2Н-пиран-3-илметил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

5 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 11С вместо Соединения 11В и Соединение 18С вместо Соединения 3J.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 2Н), 8,53-8,65 (м, 2Н), 7,80 (д, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,38-7,44 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,15 (с, 1Н), 7,02-7,09 (м, 3Н), 6,82-6,92 (м, 1Н), 6,65 (д, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (с, 1Н), 3,68-3,82 (м, 2Н), 3,22-3,32 (м, 2Н), 3,13-3,22 (м, 1Н), 3,03 (с, 4Н), 2,72 (с, 2Н), 2,09-2,23 (м, 6Н), 1,78-1,98 (м, 4Н), 1,56-1,66 (м, 1Н), 1,43-1,51 (м, 1Н), 1,37 (т, 2Н), 1,22-1,33 (м, 1Н), 0,92 (с, 6Н).

## Соединение 23

15 4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

## Соединение 23А

2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(пиперазин-1-ил)метилбензоат

20 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 15F, заменяя Соединение 3Н Соединением 18А.

## Соединение 23В

2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

25 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 15G, заменяя Соединение 15F Соединением 23А.

## Соединение 23С

2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

30 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 15Н, заменяя Соединение 15G Соединением 23В.

## Соединение 23D

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

35 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, заменяя Соединение 11В Соединением 1F и Соединение 3J Соединением 23С.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (ушир.с, 1Н), 11,17 (с, 1Н), 8,63 (т, 1Н), 8,59 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,36 (м, 3Н), 7,13 (м, 2Н), 6,86 (дд, 1Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 4,10 (с, 2Н), 3,85 (м, 3Н), 3,50 (м, 2Н), 3,42 (м, 2Н), 3,24 (м, 4Н), 3,02 (м, 4Н), 2,82 (м, 2Н), 2,16 (м, 2Н), 1,61 (м, 3Н), 1,25 (м, 4Н), 1,17 (с, 6Н).

## Соединение 24

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{{3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил}сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 24А

3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол (2,0 г) в тетрагидрофуране (20 мл) обрабатывали

60%-ым NaH (1,377 г). Раствор перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. К этому раствору добавляли частями 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (2,84 г). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 часов. Смесь выливали в воду, нейтрализовали 10%-ой HCl и экстрагировали три раза этилацетатом.

5 Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 20-60% этилацетата в гексанах.

Соединение 24В

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 24А в процедуре для Соединения 11D.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,00-8,02 (м, 2H), 7,50-7,53 (м, 3H), 7,34-7,36 (м, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (д, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,06 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,08 (с, 4H), 2,80 (с, 2H), 2,25 (с, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,63-1,66 (м, 2H), 1,52-1,55 (м, 1H), 1,33-1,40 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 25

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1,4-диоксан-2-илметил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 25А

4-((1,4-диоксан-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

25 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 1F, используя (1,4-диоксан-2-ил)метанамина вместо (тетрагидропиран-4-ил)метанамина.

Соединение 25В

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1,4-диоксан-2-илметил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 25А вместо Соединения 11В.

35 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1H), 11,38 (с, 1H), 8,53-8,59 (м, 2H), 8,03 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,46-7,54 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,09 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,75-3,86 (м, 3H), 3,58-3,68 (м, 2H), 3,45-3,52 (м, 2H), 3,35-3,43 (м, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 26

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 26А

3-нитро-4-(2,2,2-трифторэтиламино)бензолсульфонамид

45 Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин 2,2,2-трифторэтанамином в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 26В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-



5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 26А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,48 (с, 1H), 8,40 (м, 2H), 7,90 (д, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,06 (м, 3H), 6,61 (дд, 1H), 6,26 (м, 2H), 4,32 (м, 2H), 3,00 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,19 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 27

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(3,3,3-трифторпропил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 27А

3-нитро-4-(3,3,3-трифторпропиламино)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин 3,3,3-трифторпропан-1-амином в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 27В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(3,3,3-трифторпропил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 27А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,47 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,29 (м, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,39 (т, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,22 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,75 (д, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,27 (м, 2H), 3,59 (кв, 2H), 3,00 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,66 (м, 2H), 2,18 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (м, 6H).

Соединение 28

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 28А

(S)-4-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Рацемическую смесь Соединения 12А разделяли на колонке AD для хиральной SFC, получая целевое соединение.

Соединение 28В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 28А вместо Соединения 11В.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (д, 2H), 7,48-7,57 (м, 3H), 7,42 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,19-4,30 (м, 2H), 3,85-3,92 (м, 1H), 3,73-3,85 (м, 2H), 3,58-3,70 (м, 2H), 3,40-3,52 (м, 2H), 3,10 (с, 4H), 2,85 (с, 2H), 2,18-2,39 (м, 3H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 29

цис-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло

[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 29А

Цис-4-((4-метоксициклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

4-Фтор-3-нитробензолсульфонамид (1,098 г) и Соединение 34А (1 г) в  
 5 тетрагидрофуране (20 мл) обрабатывали N,N-диизопропилэтиламино (0,871 мл) в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя с использованием 40-55% ацетонитрила в 0,1% трифторуксусной кислоты в воде в течение 25 минут, получая цис-изомер Соединение 29А и транс-изомер Соединение 34В.

10 Соединение 29В

цис-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

15 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 29А вместо Соединения 11В.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 11,36 (с, 1H), 8,53-8,63 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,47-7,56 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,00-7,12 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,37 (с, 1H), 3,26 (т, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,07 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,81 (дд, 2H), 1,64-1,74 (м, 1H), 1,48 (дд, 2H), 1,23-1,42 (м, 6H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 30

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

25 Соединение 30А

(R)-4-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Рацемическую смесь Соединения 12А разделяли на колонке AD для хиральной SFC, получая целевое соединение.

Соединение 30В

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

35 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 30А вместо Соединения 11В.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (д, 2H), 7,48-7,57 (м, 3H), 7,42 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,19-4,30 (м, 2H), 3,85-3,92 (м, 1H), 3,73-3,85 (м, 2H), 3,58-3,70 (м, 2H), 3,40-3,52 (м, 2H), 3,10 (с, 4H), 2,85 (с, 2H), 2,18-2,39 (м, 3H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 31

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1,4-диоксан-2-илметил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

45 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 1G, заменяя Соединение 1E и Соединение 1F Соединением 15H и Соединением 25А, соответственно.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1H), 11,46 (м, 1H), 8,54 (м, 2H), 8,45 (м, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (м, 3H), 7,12 (м, 2H), 6,68 (дд, 1H),

6,38 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,79 (м, 4H), 3,51 (м, 6H), 3,05 (м, 4H), 2,17 (м, 3H), 1,17 (с, 6H).

#### Соединение 32

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-(1,4-диоксан-2-илметокси)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 1G, заменяя Соединение 1E и Соединение 1F Соединением 15H и Соединением 12A, соответственно.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,50 (м, 3H), 7,37 (д, 2H), 7,13 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,25 (м, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,84 (м, 3H), 3,63 (м, 2H), 3,45 (м, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,86 (м, 2H), 2,24 (м, 6H), 1,20 (м, 6H).

#### Соединение 33

транс-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 1G, заменяя Соединение 1E и Соединение 1F Соединением 15H и Соединением 9C, соответственно.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,63 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,48 (м, 3H), 7,38 (д, 2H), 7,13 (д, 2H), 7,06 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,36 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,63 (м, 5H), 3,05 (м, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,64 (м, 4H), 2,17 (м, 6H), 2,05 (м, 2H), 1,91 (с, 2H), 1,43 (м, 6H), 1,17 (м, 6H).

#### Соединение 34

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 34A

(4-метоксициклогексил)метанамин

(4-Метоксифенил)метанамин (1 г, 1,29 ммоль) в этаноле (10 мл) обрабатывали 5%-ым Rh-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (99,8 мг, 0,048 ммоль) под атмосферой H<sub>2</sub> (500 psi) при 50°C в течение 16 часов. Добавляли дополнительный 5% Rh-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0,4 г). Полученную смесь перемешивали под атмосферой H<sub>2</sub> (500 psi) при 60°C в течение 2 часов. Нерастворимый материал отфильтровывали, и фильтрат концентрировали, получая смесь цис и транс продукта в форме масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

#### Соединение 34B

транс-4-((4-метоксициклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

4-Фтор-3-нитробензолсульфонамид (1,098 г) и Соединение 34A (1 г) в тетрагидрофуране (20 мл) обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,871 мл) в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией с обращенной фазой и элюировали с использованием 40-55% ацетонитрила в 0,1% трифторуксусной кислоты в воде в течение 25 минут.

#### Соединение 34C

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D,

используя Соединение 34В вместо Соединения 11В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1Н), 11,37 (с, 1Н), 8,52-8,62 (м, 2Н), 8,04 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,47-7,55 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,02-7,09 (м, 3Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,21-3,27 (м, 5Н), 3,02-3,12 (м, 5Н), 2,75 (с, 2Н), 2,20 (с, 4Н), 2,14 (с, 2Н), 1,93-2,04 (м, 4Н), 1,79 (д, 2Н), 1,55-1,65 (м, 1Н), 1,38 (т, 2Н), 0,97-1,12 (м, 4Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 35

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 1G, заменяя Соединение 1E и Соединение 1F Соединением 15Н и Соединением 36С, соответственно.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,00 (д, 1Н), 7,51 (м, 3Н), 7,38 (д, 2Н), 7,14 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,37 (дд, 1Н), 6,23 (д, 1Н), 4,31 (д, 2Н), 4,13 (с, 2Н), 3,88 (дд, 2Н), 3,11 (м, 5Н), 2,16 (м, 6Н), 1,65 (м, 2Н), 1,35 (м, 2Н), 1,19 (с, 6Н).

Соединение 36

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 36А

5-бром-6-хлорпиридин-3-сульфонамид

5-Бром-6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (8,2 г) в метаноле (20 мл) охлаждали до 0°C. К этому раствору добавляли 7н. NH<sub>3</sub> в метаноле (80 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли при низкой температуре, и остаток разделяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Твердое вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя смесь 20-100% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 36В

5-бром-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 36А в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 36С

5-циано-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Смесь Соединения 36В (0,702 г), дицианоцинк (0,129 г) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,231 г) в N,N-диметилформамиде (2 мл) дегазировали циклом вакуум/азот три раза. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 3 часов. После охлаждения, ее выливали в воду и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 20%-60% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 36D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло

[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 36С в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,56 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,34-7,35 (м, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,65 (дд, 1H), 6,32 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,26 (д, 2H), 3,86 (дд, 2H), 3,10 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,31-2,35 (м, 2H), 2,01-2,05 (м, 1H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,63-1,66 (м, 2H), 1,33-1,40 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 37

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 37А

1,6-диоксаспиро[2.5]октан-2-карбонитрил

Смесь тетрагидропиран-4-она (10 мл) и хлорацетонитрила (6,4 мл) в трет-бутаноле (10 мл) перемешивали в течение 10 минут. К этому раствору при комнатной температуре за 40 минут добавляли раствор трет-бутоксид калия (12,11 г) в 200 мл трет-бутанола. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, разбавляли водой и медленно гасили 1н. HCl. Растворитель частично удаляли роторным выпариванием. Затем смесь экстрагировали простым эфиром (5×200 мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, и фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с от 3:7 до 1:1 этилацетат:гексаны, получая целевое соединение.

Соединение 37В

2-(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-гидроксиацетонитрил

Соединение 37А (11,5 г) в дихлорметане (40 мл) в колбе из полипропилена обрабатывали по каплям при 0°C 70% смесью фторид водорода-пиридин (10,4 мл). Раствору давали нагреться до комнатной температуры за 3 часа и перемешивали в течение дополнительных 1,5 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и вливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Дополнительный твердый NaHCO<sub>3</sub> осторожно использовали до прекращения газообразования. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата три раза (150 мл каждый). Объединенные органические слои промывали 5% HCl (по 50 мл дважды), соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая желаемый продукт, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Соединение 37С

(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол

Соединение 37В (11,7 г, 74 ммоль) в 2-пропаноле (150 мл) и воде (37,5 мл) охлаждали до 0°C. К этому раствору добавляли NaBH<sub>4</sub> (4,20 г, 111 ммоль). Раствор перемешивали и давали нагреться до комнатной температуры за 3 часа. Его гасили ацетоном и перемешивали в течение еще 1 часа. Прозрачную жидкость отделяли от твердого вещества декантацией. Дополнительное количество этилацетата (2×100 мл) использовали для промывки твердого вещества, и смесь декантировали. Объединенные органические растворы концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью 1:1 этилацетат:гексаны, получая целевое соединение.

Соединение 37D

4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол Соединением 37С в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 37Е

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил-2-(1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 37D вместо Соединения 11B.

<sup>1</sup>Н ЯМР (диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,64 (с, 2Н), 8,33 (с, 1Н), 8,00-8,01 (м, 2Н), 7,39-7,57 (м, 4Н), 7,33 (д, J=8,24 Гц, 2Н), 7,03 (д, J=8,54 Гц, 2Н), 6,65 (дд, J=9, 1,98 Гц, 1Н), 6,37-6,38 (м, 1Н), 6,19 (д, J=1,53 Гц, 1Н), 4,35 (д, J=20,75 Гц, 2Н), 3,74-3,78 (м, 2Н), 3,55-3,60 (м, 2Н), 3,07 (ушир., 4Н), 2,80 (ушир., 2Н), 2,25 (ушир., 4Н), 2,13 (ушир., 2Н), 1,81-1,94 (м, 6Н), 1,38 (т, J=6,26 Гц, 2Н), 0,91 (с, 6Н).

Соединение 38

N-{[3-(аминокарбонил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 38А

3-циано-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид 3-циано-4-фторбензолсульфонамидом в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 38В

5-сульфамоил-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)бензамид

К раствору Соединения 38А (0,455 г) в этаноле (3 мл) и тетрагидрофуране (1 мл) добавляли пероксид водорода (30% в воде, 2 мл), затем 1н. водный раствор NaOH (1,024 мл) и нагревали до 35°C в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в дихлорметан (50 мл) и 1н. водный раствор HCl (25 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Осадок, содержащийся в объединенных органических слоях, собирали фильтрацией, получая целевое соединение.

Соединение 38С

N-{[3-(аминокарбонил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 38В и Соединение 1E Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,79-11,70 (м, 1Н), 11,66-11,54 (м, 1Н), 9,29-9,08 (м, 1Н), 8,27 (д, 1Н), 8,08 (д, 1Н), 7,97-7,90 (м, 1Н), 7,76-7,72 (м, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,54 (с, 1Н), 7,50 (д, 1Н), 7,39 (д, 1Н), 7,23 (д, 1Н), 7,08 (д, 1Н), 6,74-6,67 (м, 1Н), 6,44 (с, 1Н), 6,22 (с, 1Н), 4,03 (д, 6Н), 3,74-3,52 (м, 4Н), 3,33 (с, 4Н), 3,11-2,90 (м, 2Н), 2,01 (с, 4Н), 1,79-1,58 (м, 2Н), 1,24 (с, 5Н), 0,94 (с, 6Н).

Соединение 39

цис-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 39А

цис-трет-бутил-4-морфолиноциклогексилкарбамат

К раствору морфолина (4,08 г) и 4-оксоциклогексил-трет-бутилкарбамата (10 г),

перемешиваемому в течение 24 часов при комнатной температуре в изопропилате титана(IV) (27,5 мл), добавляли метанол (10 мл) с последующим осторожным добавлением боргидрида натрия (3,55 г). Реакционную смесь гасили раствором вода/NaOH, экстрагировали простым эфиром, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Продукт отделяли от транс-изомера и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 50%-100% ацетон в гексанах), получая целевое соединение.

#### Соединение 39В

цис-4-морфолиноциклогексанами́н бис(2,2,2-трифторацетат)

К раствору Соединения 39А (2,43 г) в дихлорметане (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и сырой продукт использовали без очистки.

#### Соединение 39С

4-(цис-4-морфолиноциклогексиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Раствор Соединения 39В (0,40 г), 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (0,478 г) и триэтиламина (2 мл) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 0-30% метанол/дихлорметан), получая продукт.

#### Соединение 39D

цис-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 39С в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,07 (с, 1H), 9,30 (д, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,67 (т, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,06 (д, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,48-6,55 (м, 2H), 3,65-3,73 (м, 5H), 3,02-3,09 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,41-2,48 (м, 4H), 2,25 (т, 2H), 2,09-2,16 (м, 5H), 1,97 (с, 2H), 1,77-1,86 (м, 2H), 1,55-1,63 (м, 6H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

#### Соединение 40

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 40А

5,6-дихлорпиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 5-бром-6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид 5,6-дихлорпиридин-3-сульфонилхлоридом в процедуре для Соединения 36А.

#### Соединение 40В

5-хлор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 40А в процедуре для Соединения 24А.

#### Соединение 40С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 40В в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,25 (д, 2H), 3,87 (дд, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,10 (очень ушир.с, 4H), 2,90 (очень ушир.с, 2H), 2,35 (очень ушир.с, 4H), 2,17 (ушир. м, 2H), 2,05 (м, 1H), 1,96 (с, 2H), 1,64 (д, 2H), 1,40 (т, 2H), 1,35 (ддд, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 41

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3J Соединением 15H и Соединение 11B Соединением 40B в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,50 (дд, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,14 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,25 (д, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,87 (дд, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,10 (очень ушир.с, 4H), 2,90 (очень ушир.с, 2H), 2,27 (очень ушир.с, 4H), 2,17 (ушир. м, 2H), 2,05 (м, 1H), 1,96 (с, 2H), 1,64 (д, 2H), 1,35 (ддд, 2H), 0,97 (с, 6H).

Соединение 42

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-N-{[4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]-3-(трифторметил)фенил]сульфонил}бензамид

Соединение 42A

4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)-3-(трифторметил)бензолсульфонамид

Смесь 4-фтор-3-(трифторметил)бензолсульфонамида (1,056 г), (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина (0,5 г) и N,N-диизопропилэтиламина (1,68 г) в растворе в безводном диметилсульфоксиде (15 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

Соединение 42B

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-N-{[4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]-3-(трифторметил)фенил]сульфонил}бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 1G, заменяя Соединение 1E и Соединение 1F Соединением 15H и Соединением 42A, соответственно.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,73 (с, 1H), 11,25 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,37 (д, 2H), 7,13 (д, 2H), 6,88 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,53 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,82 (дд, 2H), 3,19 (м, 5H), 3,05 (м, 4H), 2,82 (с, 2H), 2,20 (м, 7H), 1,85 (м, 1H), 1,56 (м, 2H), 1,18 (с, 6H).

Соединение 43

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-N-([4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил]сульфонил)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 1G, заменяя Соединение 1E и Соединение 1F Соединением 15H и Соединением 17A, соответственно.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 11,48 (м, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,37 (д, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,11 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H),



6,41 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,84 (дд, 2H), 3,25 (м, 4H), 3,07 (м, 4H), 2,84 (м, 2H), 2,23 (м, 5H), 1,84 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,25 (м, 3H), 1,18 (с, 6H).

Соединение 44

5 транс-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил } пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил }сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 44А

транс-4-(4-морфолиноциклогексиламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

10 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 16А, заменяя 2-метоксиэтанамин Соединением 9В.

Соединение 44В

15 транс-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил } пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил }сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 1G, заменяя Соединение 1E и Соединение 1F Соединением 15H и Соединением 44А, соответственно.

1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,62 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,47 (м, 3H), 7,38 (д, 2H), 7,14 (д, 2H), 6,98 (д, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,55 (м, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,54 (м, 6H), 3,04 (м, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,57 (м, 3H), 2,24 (м, 6H), 1,91 (м, 5H), 1,34 (м, 4H), 1,20 (с, 6H).

Соединение 45

25 4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил }пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил }сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 45А

4-(1-метилпиперидин-4-иламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

30 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 16А, заменяя 2-метоксиэтанамин 1-метил-4-аминопиперидином.

Соединение 45В

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил }пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил }сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

35 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 1G, заменяя Соединение 1E и Соединение 1F Соединением 15H и Соединением 45А, соответственно.

1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,39 (м, 3H), 7,14 (д, 2H), 7,02 (д, 1H), 6,65 (дд, 2H), 6,36 (дд, 1H), 6,22 (д, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,75 (м, 1H), 3,16 (м, 4H), 2,98 (м, 5H), 2,88 (м, 5H), 2,67 (с, 2H), 2,22 (м, 6H), 1,68 (м, 1H), 1,18 (с, 6H).

Соединение 46

45 5-({[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил }пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензоил]амино }сульфонил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)никотинамид

Соединение 46А

5-сульфамоил-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)никотинамид

К Соединению 36С (0,025 г) в этаноле (1 мл) и тетрагидрофуране (1 мл) добавляли пероксид водорода (30% в воде, 0,5 мл), затем 1М водный раствор гидроксида натрия

(0,056 мл), затем еще 1 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 2 часов, охлаждали, гасили 1н. водным раствором HCl (5 мл), и продукт экстрагировали в дихлорметан (10 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

5 Соединение 46В

5-({[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензоил]амино}сульфонил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)никотинамид

10 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 46А и Соединение 1Е Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,31-10,09 (м, 1H), 9,09 (с, 2H), 8,93-8,81 (м, 1H), 8,28-8,18 (м, 1H), 8,03-7,87 (м, 1H), 7,77-7,68 (м, 1H), 7,59-7,51 (м, 1H), 7,48-7,41 (м, 1H), 6,91 (д, 2H), 6,59-6,48 (м, 2H), 5,97 (с, 2H), 4,50 (д, 2H), 4,08-3,98 (м, 2H), 3,45 (с, 4H), 3,13-2,99 (м, 4H), 2,82-2,68 (м, 2H), 2,19 (с, 4H), 1,86 (с, 5H), 1,61-1,35 (м, 4H), 0,94 (с, 6H).

15 Соединение 47

N-({5-бром-6-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло [2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

20 Соединение 47А

5-бром-6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

К (1-метилпиперидин-4-ил)метанолу (0,109 г) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли гидрид натрия (0,136 г). Через 30 минут, Соединение 36А (0,230 г) добавляли в форме раствора в тетрагидрофуране (1 мл), и реакционную смесь нагревали до 50°C. Через 4 часа, реакционную смесь охлаждали, вливали в воду (10 мл) и дихлорметан (50 мл) и доводили до pH~8. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3x50 мл), и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

Соединение 47В

30 N-({5-бром-6-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло [2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 47А и Соединение 1Е Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

35 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,51 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,33 (дд, 3H), 7,05 (д, 2H), 6,61 (д, 1H), 6,31 (дд, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,25 (д, 2H), 3,40 (с, 4H), 3,01 (с, 4H), 2,73 (д, J=8,2, 5H), 2,20 (с, 6H), 1,93 (д, 4H), 1,54 (с, 1H), 1,39 (с, 2H), 1,24 (с, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 48

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 48А

4-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

45 Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол (1-метилпиперидин-4-ил)метанолом в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 48В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-

{4-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 48А и Соединение 1E Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,54 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,87-7,77 (м, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,40-7,00 (м, 7H), 6,70-6,56 (м, 1H), 6,31 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,46-3,33 (м, 2H), 3,02 (с, 6H), 2,72 (д, 5H), 2,21 (с, 6H), 1,96 (с, 5H), 1,70-1,48 (м, 2H), 1,39 (с, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 49

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(1,4-диоксан-2-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 49А

6-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-5-бромпиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол (1,4-диоксан-2-ил)метанолом и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 36А в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 49В

6-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-5-цианопиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 36В Соединением 49А в процедуре для Соединения 36С.

Соединение 49С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(1,4-диоксан-2-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 49В в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,50 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,42 (т, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,29 (м, 2H), 4,40 (д, 2H), 3,90 (м, 1H), 3,79 (м, 2H), 3,63 (м, 2H), 3,46 (м, 4H), 3,07 (с, 4H), 2,85 (м, 2H), 2,34 (м, 4H), 2,16 (м, 2H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 50

N-{[5-бром-6-(1,4-диоксан-2-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 49А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,60 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,65 (дд, 1H), 6,36 (дд, 1H), 6,22 (д, 1H), 4,34 (м, 2H), 3,88 (м, 1H), 3,79 (м, 2H), 3,63 (м, 2H), 3,46 (м, 2H), 3,06 (с, 4H), 2,81 (с, 2H), 2,26 (м, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,38 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 51

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-[(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 51А

4-((2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 12А, заменяя (1,4-диоксан-2-ил)метанол (2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанолом.

#### Соединение 51В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 51А вместо Соединения 11В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 2Н), 8,35 (с, 2Н), 8,03 (д, 4Н), 7,47-7,58 (м, 6Н), 7,31-7,42 (м, 6Н), 7,04 (д, 4Н), 6,68 (дд, 2Н), 6,40 (с, 2Н), 6,20 (д, 2Н), 3,96-4,09 (м, 2Н), 3,54-3,68 (м, 2Н), 3,09 (с, 4Н), 2,83 (с, 2Н), 2,09-2,37 (м, 7Н), 1,96 (с, 2Н), 1,55-1,69 (м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 1,19 (м, 8Н), 0,92 (с, 6Н).

#### Соединение 52

N-({3-хлор-5-циано-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 52А

3-циано-4-фторбензолсульфонамид

3-Циано-4-фторбензол-1-сульфонилхлорид (1,1 г) в 1,4-диоксане (10 мл) при 0°С обрабатывали по каплям 7М раствором гидроксида аммония в метаноле (3,57 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Небольшое количество твердого вещества удаляли фильтрацией и отбрасывали. Фильтрат концентрировали, разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали и растирали с простым диэтиловым эфиром, получая продукт.

#### Соединение 52В

3-циано-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-хлор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 52А и дигидрохлорид 4-метилпиперазин-1-амин (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамин в процедуре для Соединения 6А.

#### Соединение 52С

3-хлор-5-циано-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)бензолсульфонамид

Соединение 52В (0,148 г) в ацетонитриле (5 мл) обрабатывали N-хлорсукцинимидом (0,080 г), нагревали при 60°С в течение 3 часов и фильтровали, чтобы удалить небольшое количество твердого вещества. Фильтрат концентрировали и хроматографировали на силикагеле со смесью 3-15% этилацетата в дихлорметане в качестве элюента. Полученное твердое вещество суспендировали в воде, фильтровали, промывали дополнительным количеством воды и высушивали под вакуумом, получая продукт.

#### Соединение 52D

N-({3-хлор-5-циано-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 52С в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,70 (с, 1Н), 11,41 (ушир.с, 1Н), 8,07 (д, 1Н), 7,89 (с, 2Н), 7,61 (м, 1Н), 7,53 (м, 2Н), 7,35 (д, 2Н), 7,18 (м, 1Н), 7,05 (д, 2Н), 6,69 (м, 1Н), 6,42 (дд, 1Н), 6,18 (дд, 1Н), 3,83 (м, 2Н), 3,55 (т, 2Н), 3,23 (м, 3Н), 3,06 (м, 4Н), 2,15 (м, 4Н), 1,92 (м, 4Н), 1,60 (м, 2Н), 1,40 (м, 2Н), 1,19 (м, 4Н), 0,93 (с, 6Н).

## Соединение 53

N-({4-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## 5 Соединение 53А

N-[(4-хлор-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F 4-хлор-3-нитробензолсульфонамидом в процедуре для Соединения 1G.

## 10 Соединение 53В

N-({4-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

15 В круглодонную колбу на 5 мл загружали Соединение 53А (120 мг), 1-ацетилпиперидин-4-амин (28 мг) и триэтиламин (0,064 мл) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли на колонку с силикагелем, и очищали, элюируя смесью 0-5% метанола в дихлорметане.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,66 (ушир.с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,54-7,46 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,28 (д, 1H), 3,97-3,75 (м, 2H), 3,07 (ушир.с, 4H), 2,87-2,70 (м, 4H), 2,29-2,10 (м, 6H), 2,02 (с, 3H), 2,00-1,89 (м, 4H), 1,66-1,54 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

## 25 Соединение 54

N-({2-хлор-5-фтор-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## 30 Соединение 54А

2-хлор-5-фтор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-хлор-3-нитробензолсульфонамид 2-хлор-4,5-дифторбензолсульфонамидом и дигидрохлорид 4-метилпиперазин-1-амина (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамином в процедуре для Соединения 6А.

## Соединение 54

35 N-({2-хлор-5-фтор-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 54А в процедуре для Соединения 11D.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,76 (с, 1H), 11,31 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,90 (с, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,45 (дд, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,82 (дд, 2H), 3,24 (т, 2H), 3,05 (м, 6H), 2,73 (с, 2H), 2,14 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,81 (м, 1H), 1,61 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,17 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

## Соединение 55

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение

1F Соединением 2A в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (ушир.с, 1H), 8,75 (т, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,54-7,48 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,08-7,02 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,61 (т, 4H), 3,43 (кв, 2H), 3,29 (м, 2H), 3,06 (ушир.с, 4H), 2,73 (ушир.с, 2H), 2,47 (ушир.с, 4H), 2,18 (м, 6H), 1,95 (ушир.с, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 56

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{5-циано-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 56A

5-бром-6-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол

Соединением 37C и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 36A в процедуре для Соединения 24A.

Соединение 56B

5-циано-6-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 36B Соединением 56A в процедуре для Соединения 36C.

Соединение 56C

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{5-циано-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 56B в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,58 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,35-7,37 (м, 3H), 7,06 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,33 (д, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,56 (д, 2H), 3,76-3,80 (с, 2H), 3,56-3,62 (м, 2H), 3,01-3,10 (м, 4H), 2,14-2,18 (м, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,80-1,87 (м, 4H), 1,41 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 57

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(2-морфолин-4-илэтоксипиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 57A

5-бром-6-(2-морфолиноэтоксипиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол 2-морфолиноэтанола и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 36A в процедуре для Соединения 24A.

Соединение 57B

5-циано-6-(2-морфолиноэтоксипиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 36A Соединением 57A в процедуре для Соединения 36B.

Соединение 57C

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(2-морфолин-4-илэтоксипиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 57B в процедуре

для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,56 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,65 (дд, 1H), 6,31 (д, 1H), 6,27 (д, 1H), 4,59 (т, 2H), 3,59 (с, 4H), 3,08 (с, 4H), 2,89 (с, 2H), 2,65 (с, 4H), 2,16-2,18 (м, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 58

N-[(3-хлор-4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]сульфонил}фенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 58А

3-хлор-4-(2-(2-метоксиэтокси)этилтио)бензолсульфонамид

В микроволновую пробирку на 25 мл добавляли гидрид натрия (0,6 г) в тетрагидрофуране (10 мл), получая суспензию. Медленно добавляли 2-(2-метоксиэтокси)этантол (1 г). После перемешивания в течение 30 минут медленно добавляли 3-хлор-4-фторбензолсульфонамид (1,54 г), растворенный в 10 мл тетрагидрофурана. Смесь нагревали при 110°C в течение 30 минут в микроволновом реакторе Biotage Initiator. Добавляли воду, продукт экстрагировали простым эфиром (20 мл×3), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-25% этилацетата в гексане.

Соединение 58В

3-хлор-4-(2-(2-метоксиэтокси)этилсульфонил)бензолсульфонамид

Соединение 58А (0,15 г) суспендировали в уксусной кислоте (3 мл). Медленно добавляли перуксусную кислоту (0,4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем вливали в раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, и продукт осаждали. После фильтрации и промывки водой, продукт высушивали под вакуумом.

Соединение 58С

N-[(3-хлор-4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]сульфонил}фенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 58В в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,52 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,84 (м, 2H), 7,68 (м, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,42 (т, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,62 (дд, 1H), 6,32 (м, 1H), 6,26 (д, 1H), 3,74 (т, 2H), 3,68 (т, 2H), 3,24 (м, 2H), 3,06 (м, 5H), 3,01 (м, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,19 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 59

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]сульфонил}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 59А

4-(2-(2-метоксиэтокси)этилтио)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 3-хлор-4-фторбензолсульфонамид 4-фтор-3-нитробензолсульфонамидом в процедуре для Соединения 58А.

Соединение 59В

4-(2-(2-метоксиэтокси)этилсульфонил)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 58А Соединением 59А в процедуре

для Соединения 58В.

Соединение 59С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]сульфонил}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-  
5 б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 59В в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,51 (с, 1Н), 8,17 (м, 1Н), 7,94 (м, 3Н),  
10 7,64 (д, 1Н), 7,42 (м, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,28 (д, 1Н), 7,05 (д, 2Н), 6,62 (м, 1Н), 6,28 (м, 2Н),  
3,83 (м, 4Н), 3,16 (м, 2Н), 3,08 (с, 3Н), 3,01 (м, 4Н), 2,73 (с, 2Н), 2,18 (м, 6Н), 1,96 (м, 4Н),  
1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Соединение 60

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-  
15 -N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)окси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло  
[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 60А

транс-4-(4-аминоциклогексилокси)-3-нитробензолсульфонамид

К раствору 4-гидроксициклогексил-трет-бутилкарбамата (0,250 г) в тетрагидрофуране  
20 (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,186 г). После перемешивания в течение 15 минут, 4-  
фтор-3-нитробензолсульфонамид (0,256 г) добавляли в форме раствора в  
тетрагидрофуране (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1,5 часов,  
охлаждали и вливали в смесь дихлорметана (100 мл) и воды (25 мл). Водный слой  
подкисляли до pH~4 1н. водным раствором HCl, и органический слой отделяли,  
25 промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали  
и концентрировали. Остаток загружали на силикагель (GraceResolv 40 г) и элюировали  
с использованием градиента от 0,5% до 7,5% метанола/дихлорметан в течение 30 минут.  
Это твердое вещество обрабатывали HCl (4,0М в диоксане, 5 мл) при комнатной  
температуре в течение 1 часа и концентрировали, получая целевое соединение.

Соединение 60В

4-(транс-4-морфолиноциклогексилокси)-3-нитробензолсульфонамид

К Соединению 60А (0,220 г) и 1-бром-2-(2-бромэтокси)этану (0,177 г) в N,N-  
диметилформамиде (3 мл) добавляли триэтиламин (0,338 мл), и реакционную смесь  
нагревали до 70°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали, и полученный  
35 осадок удаляли фильтрацией. Реакционную смесь концентрировали и загружали на  
силикагель, и элюировали, используя градиент от 0,5% до 7,5% метанола/дихлорметан,  
получая целевое соединение.

Соединение 60С

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-  
40 -N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)окси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло  
[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 60В и Соединение  
1E Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,62 (с, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 7,99 (с, 1Н),  
45 7,96-7,88 (м, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,48 (с, 2Н), 7,34 (д, 3Н), 7,04 (д, 2Н), 6,72-6,58 (м, 1Н), 6,37  
(с, 1Н), 6,21 (с, 1Н), 4,69-4,47 (м, 1Н), 3,66 (с, 4Н), 3,05 (с, 4Н), 2,76 (с, 6Н), 2,22 (с, 9Н), 1,96  
(с, 4Н), 1,39 (с, 6Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 61



N-(5-бром-6-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]пиридин-3-ил)сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 61А

5 5-бром-6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-иламино)пиридин-3-сульфонамид  
Смесь Соединения 36А (1,0 г), Соединения 3L (0,95 г) и триэтиламина (3,08 мл) в безводном диоксане (20 мл) нагревали при 110°C в течение ночи. Органический растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 2%-8% метанол/дихлорметан, получая целевое  
10 соединение.

Соединение 61В

N-(5-бром-6-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]пиридин-3-ил)сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

15 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 61А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,59 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,63 (дд, 1H), 6,49 (м, 1H), 6,36 (с, 1H),  
20 6,20 (с, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,94 (д, 2H), 3,28 (м, 6H), 3,01 (с, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,93 (м, 4H), 1,80 (м, 4H), 1,57 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,17 (т, 2H), 0,90 (с, 6H).

Соединение 62

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(2-цианоэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

25 Соединение 62А

4-(2-цианоэтиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 39В 3-аминопропаннитрилом в процедуре для Соединения 39С.

Соединение 62В

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(2-цианоэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 62А в процедуре  
35 для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (501 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,04 (с, 1H), 9,24 (д, 1H), 9,04 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,64-7,68 (м, 2H), 7,44 (ддд, 2H), 7,07 (ддд, 2H), 7,02 (д, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,48 (дд, 1H), 3,83 (кв, 2H), 3,07 (д, 4H), 2,98 (т, 2H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (с, 2H), 2,11-2,17 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

40 Соединение 63

цис-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3J Соединением 15Н и Соединение  
45 11В Соединением 39С в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (501 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,09 (с, 1H), 9,30 (д, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,68 (дт, 2H), 7,46 (ддд, 2H), 7,12 (ддд, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,51 (дд, 1H), 6,49 (д, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,69-3,73 (м, 4H), 3,68 (с, 1H), 2,95-

3,02 (м, 4Н), 2,84 (с, 2Н), 2,40-2,46 (м, 4Н), 2,21 (с, 2Н), 2,08-2,15 (м, 5Н), 1,76-1,84 (м, 2Н), 1,55-1,63 (м, 6Н), 1,29 (с, 6Н).

Соединение 64

5 транс-N-{[4-(4-[бис(циклопропилметил)амино]циклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил}-4-(4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 64А

(транс)-4-(бис(циклопропилметил)амино)циклогексил-трет-бутилкарбамат  
 10 Целевое соединение получали, заменяя 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид циклопропанкарбальдегидом и пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат (транс)-4-аминоциклогексил-трет-бутилкарбаматом в процедуре для Соединения 1А.

Соединение 64В

дигидрохлорид (транс)-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-бис(циклопропилметил)циклогексан-1,4-диамина  
 15 К раствору Соединения 64А (1,4 г) в дихлорметане (10 мл) добавляли хлорид водорода (10 мл, 4М в диоксане), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром, и чистый продукт отфильтровывали.

Соединение 64С

20 транс-4-(4-(бис(циклопропилметил)амино)циклогексиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 39В Соединением 64В в процедуре для Соединения 39С.

Соединение 64D

25 транс-N-{[4-(4-[бис(циклопропилметил)амино]циклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил}-4-(4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 64С в процедуре для Соединения 11D.

30 <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,06 (с, 1Н), 9,30 (д, 1Н), 8,44 (д, 1Н), 8,41 (дд, 1Н), 8,37 (д, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 7,67 (д, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 7,00 (д, 1Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,53 (д, 1Н), 6,49 (дд, 1Н), 3,36-3,43 (м, 1Н), 3,02-3,09 (м, 4Н), 2,87-2,94 (м, 1Н), 2,77 (с, 2Н), 2,47 (д, 4Н), 2,25 (т, 2Н), 2,11-2,16 (м, 4Н), 2,08 (д, 2Н), 1,97 (с, 2Н), 1,84 (д, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 1,26-1,35 (м, 4Н), 0,90-0,98 (м, 8Н), 0,50-0,56 (м, 4Н), 0,18-0,23 (м, 4Н).

35 Соединение 65

4-(4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил)пиперазин-1-ил)-N-[4-[[1-метилпиперидин-4-ил]метил]амино]-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 65А

40 4-((1-метилпиперидин-4-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин 4-аминометил-1-метилпиперидином в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 65В

45 4-(4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил)пиперазин-1-ил)-N-[4-[[1-метилпиперидин-4-ил]метил]амино]-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 65А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, дихлорметан-d<sub>2</sub>) δ 9,57 (ушир.с, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,23 (д, 2H), 6,95 (д, 2H), 6,76 (д, 1H), 6,59 (дд, 1H), 6,51 (д, 1H), 6,09 (д, 1H), 3,21 (м, 2H), 3,08 (м, 4H), 3,02 (м, 2H), 2,74 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,21-2,17 (м, 6H), 2,16-2,02 (м, 3H), 1,97 (ушир.с, 2H), 1,78 (м, 4H), 1,41 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 66

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(морфолин-3-илметил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 66А

3-((2-нитро-4-сульфамойлфениламино)метил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат  
Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин 3-(аминометил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилатом в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 66В

3-((4-(N-(2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)сульфамойл)-2-нитрофениламино)метил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 66А и Соединение 1E Соединением 3J в процедуре для Соединения 1F, за исключением того, что продукт очищали на колонке с силикагелем, элюируемом 4%-ым метанолом в дихлорметане.

Соединение 66С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(морфолин-3-илметил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Раствор Соединения 66В в смеси 50% трифторуксусной кислоты и дихлорметана перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Растворители выпаривали, и остаток очищали на ВЭЖХ с обращенной фазой, используя градиент 20-80% ацетонитрила в воде, содержащей 10 мМ ацетата аммония.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,61 (с, 1H), 8,52 (ушир.с, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (м, 3H), 6,65 (дд, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,21 (д, 1H), 3,89 (д, 1H), 3,76 (д, 1H), 3,55-3,46 (м, 2H), 3,40-3,35 (м, 4H), 3,04 (м, 4H), 2,91 (т, 1H), 2,73 (с, 2H), 2,20-2,12 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 67

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 1G, заменяя Соединение 1E и Соединение 1F Соединением 15H и Соединением 6A, соответственно.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,58 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,49 (м, 4H), 7,38 (д, 2H), 7,14 (д, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,34 (д, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,03 (м, 6H), 2,85 (м, 5H), 2,29 (м, 4H), 2,18 (м, 6H), 1,20 (с, 6H).

Соединение 68

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-морфолин-4-илбут-2-инил)окси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 68А

4-морфолинобут-2-ин-1-ол

К раствору морфолина (4,36 г) в толуоле (15 мл) добавляли 4-хлорбут-2-ин-1-ол (2,09 г) в толуоле (5 мл). Раствор перемешивали при 85°C в течение 3 часов. После охлаждения твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат подвергали перегонке в вакууме, получая

5 чистое целевое соединение.

Соединение 68В

4-(4-морфолинобут-2-инилокси)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол Соединением 68А в процедуре для Соединения 24А.

10 Соединение 68С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-морфолин-4-илбут-2-инил)окси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-  
b]пиридин-5-илокси)бензамид

15 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 68В в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,47-7,53 (м, 4H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,52-3,55 (м, 4H), 3,09 (с, 4H), 2,84 (ушир.с, 2H), 2,23-2,40 (м, 6H), 2,12-  
2,18 (м, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

20 Соединение 69

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-этинил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло  
[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

25 Соединение 69А

6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)-5-((триизопропилсилил)этинил)пиридин-3-  
сульфонамид

Соединение 36В (0,176 г), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,176 г), йодид меди(I) (0,010 г), N,N-диметилацетамид (2,5 мл) и триэтиламин (0,105 мл) объединяли, промывали азотом и перемешивали в течение 2 минут. Добавляли (триизопропилсилил)  
30 ацетилен (0,135 мл), и реакционную смесь снова промывали азотом, нагревали при 60°C в течение ночи, разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали и хроматографировали на силикагеле со смесью 10-30% этилацетата в гексанах в качестве элюента, получая  
35 продукт.

Соединение 69В

5-этинил-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Соединение 69А (0,205 г) в тетрагидрофуране (3 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали тетрабутиламмоний фторидом (1М в тетрагидрофуране, 0,906  
40 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Добавляли дополнительное количество тетрабутиламмоний фторида (1М в тетрагидрофуране, 1,8 мл), и смесь нагревали при 40°C в течение 45 минут. Добавляли твердый тетрабутиламмоний фторид (0,253 г), и нагревание продолжали в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и затем хроматографировали на силикагеле с  
45 использованием 0-2% метанола в дихлорметане в качестве элюента, получая продукт.

Соединение 69С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-этинил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло

[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 69В в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 11,41 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,53 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,41 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,24 (д, 2H), 3,87 (дд, 2H), 3,38 (м, 3H), 3,07 (м, 4H), 2,86 (м, 2H), 2,29 (м, 5H), 2,04 (м, 3H), 1,64 (дд, 2H), 1,34 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 70

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 70А

4-амино-3-цианобензолсульфонамид

3-Циано-4-фторбензол-1-сульфонилхлорид (1,1 г) растворяли в диоксане (4 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли 7 мл раствора аммиака (7н. в метаноле). После завершения добавления ванну со льдом удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После концентрации реакционной смеси, сырой материал очищали флэш-хроматографией с элюированием с градиентом 30-100% этилацетат/гексаны.

Соединение 70В

2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-N-(4-амино-3-цианофенилсульфонил)-4-(4-(2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 70А и Соединение 1E Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

Соединение 70С

2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-N-(4-амино-3-карбамоилфенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

К раствору Соединения 70В (90 мг) в этаноле (2 мл) добавляли тетрагидрофуран (2 мл), пероксид водорода (30%, 1 мл) и 1M раствор гидроксида натрия (0,48 мл), затем дополнительные 2 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 30 минут, охлаждали и затем гасили 5%-ым раствором HCl и экстрагировали дважды дихлорметаном. Экстракты объединяли и концентрировали, получая продукт.

Соединение 70D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 70С (80 мг) объединяли с триметилортоформиатом (2,3 мл) и трифторуксусной кислотой (0,03 мл), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь очищали флэш-хроматографией, элюируя с градиентом 3-10% метанол/дихлорметан.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 12,61 (с, 1H), 11,71 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,17 (дд, 1H), 8,04 (м, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,39 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,70 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,24 (ушир.с, 1H), 3,61 (м, 6H), 3,03 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 2,01 (м, 2H), 1,44 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 71

транс-4-(4-{[8-(4-хлорфенил)спиро[4.5]дец-7-ен-7-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-((4-[4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-*b*]

пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 71А

8-хлорспиро[4.5]дец-7-ен-7-карбальдегид

К раствору N,N-диметилформамида (2,81 мл) в дихлорметане (40 мл) при 0°C добавляли по каплям POCl<sub>3</sub> (2,78 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и добавляли по каплям спиро[4.5]декан-8-он (3,95 г) в дихлорметане (5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили холодным водным раствором ацетата натрия, и полученную смесь экстрагировали простым эфиром, и органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

Соединение 71В

8-(4-хлорфенил)спиро[4.5]дец-7-ен-7-карбальдегид

К суспензии Соединения 71А (3 г) в воде (50 мл) добавляли 4-хлорфенилбороновую кислоту (2,83 г), тетрабутиламмоний (4,87 г), карбонат калия (6,26 г) и ацетат палладия (II) (0,169 г). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 5 часов и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрировали, и остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали смесью 5-20% этилацетата в гексане, получая целевое соединение.

Соединение 71С

2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((8-(4-хлорфенил)спиро[4.5]дец-7-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

К раствору Соединения 71В (274 мг) в дихлорэтаноле (3,5 мл) добавляли Соединение 15F (387 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (317 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли цианоборгидрид натрия (37,6 мг), и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и разбавляли дихлорметаном. Смесь тщательно промывали водой, и органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

Соединение 71D

2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((8-(4-хлорфенил)спиро[4.5]дец-7-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 3J, используя Соединение 71С вместо Соединения 3I.

Соединение 71Е

транс-4-(4-{{8-(4-хлорфенил)спиро[4.5]дец-7-ен-7-ил}метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[4-(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 71D и Соединение 9С вместо Соединения 3J и Соединения 11В, соответственно.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,64 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,44-7,53 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,07 (д, 3H), 6,66 (дд, 1H), 6,37 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,50-3,70 (м, 5H), 3,04 (с, 4H), 2,55-2,76 (м, 5H), 2,34-2,39 (м, 1H), 2,20 (д, 6H), 2,03 (с, 4H), 1,91 (с, 2H), 1,61 (кв, 4H), 1,51 (т, 2H), 1,36-1,46 (м, 8H).

Соединение 72

цис-4-(4-{{4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{{(4-метоксициклогексил)метил}амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 15H и 29A вместо Соединения 3J и Соединения 11B, соответственно.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 11,45 (с, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,37 (д, 2H), 7,13 (д, 2H), 7,08 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,35-6,42 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,37 (с, 1H), 3,26 (т, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,07 (с, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,81 (дд, 2H), 1,64-1,73 (м, 1H), 1,48 (дд, 2H), 1,23-1,41 (м, 4H), 1,18 (с, 6H).

Соединение 73

4-(4-{[8-(4-хлорфенил)спиро[4.5]дец-7-ен-7-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 71D и Соединение 37D вместо Соединения 3J и Соединения 11B, соответственно.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,98-8,11 (м, 2H), 4,38 (д, 2H), 3,74-3,82 (м, 2H), 3,54-3,64 (м, 2H), 3,44 (с, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,58-2,89 (м, 2H), 2,13-2,35 (м, 4H), 2,04 (с, 2H), 1,78-1,93 (м, 4H), 1,57-1,65 (м, 4H), 1,52 (т, 2H), 1,36-1,47 (м, 4H).

Соединение 74

транс-4-(4-{[8-(4-хлорфенил)спиро[4.5]дец-7-ен-7-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{(4-метоксициклогексил)метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 71D и Соединение 34B вместо Соединения 3J и Соединения 11B, соответственно.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 11,39 (с, 1H), 8,58 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,47-7,55 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,07 (д, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,25 (т, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,06 (с, 5H), 2,71 (с, 2H), 2,21 (с, 6H), 1,94-2,06 (м, 4H), 1,79 (д, 2H), 1,57-1,65 (м, 5H), 1,51 (т, 2H), 1,39 (т, 4H), 0,95-1,11 (м, 4H).

Соединение 75

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 75A

5,5-диметил-2-(трифторметилсульфилокси)циклогекс-1-енметилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя 5,5-диметил-2-метоксикарбонилциклогексанон 4,4-диметил-2-метоксикарбонилциклогексаноном в процедуре для Соединения 3A.

Соединение 75B

2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енметилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3A Соединением 75A в процедуре для Соединения 3B.

Соединение 75C

(2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енил)метанол

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3B Соединением 75B в процедуре для Соединения 3C.

## Соединение 75D

2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енкарбальдегид

К раствору Соединения 75C (2,8 г) в дихлорметане (50 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (5,68 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и разбавляли простым эфиром, и промывали 5%-ым NaOH и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, используя 20% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

## Соединение 75E

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

Целевое соединение получали, заменяя 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид Соединением 75D и пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат Соединением 15F в процедуре для Соединения 1A.

## Соединение 75F

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 15H, заменяя Соединение 15G Соединением 75E.

## Соединение 75G

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 75F и Соединение 1F вместо Соединения 3J и Соединения 11B, соответственно.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 11,38 (с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,47-7,55 (м, 3H), 7,31-7,36 (м, 2H), 7,05-7,13 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,22-3,31 (м, 4H), 3,07 (с, 4H), 2,67-2,78 (м, 2H), 2,19 (с, 6H), 1,82-1,98 (м, 3H), 1,56-1,66 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,17-1,33 (м, 3H), 0,93 (с, 6H).

## Соединение 76

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{5-циано-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 75F и Соединение 36C вместо Соединения 3J и Соединения 11B, соответственно.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,62 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,10 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,35 (дд, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,29 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,12 (д, 4H), 2,21 (с, 2H), 2,00-2,11 (м, 1H), 1,95 (с, 2H), 1,64 (дд, 2H), 1,27-1,46 (м, 4H), 0,95 (с, 6H).

## Соединение 77

3-{[4-({[4-(4-{{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензоил]амино}сульфонил)-2-нитрофенокси]метил}морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

## Соединение 77A



3-((2-нитро-4-сульфамоилфенокс)метил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат  
Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 12А, заменяя (1,4-диоксан-2-ил)метанол 3-(гидроксиметил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилатом.

Соединение 77В

5 3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензоил]амино}сульфонил)-2-нитрофенокс]метил}морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 77А вместо Соединения 11В.

10 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 8,01-8,11 (м, 2Н), 7,47-7,61 (м, 4Н), 7,35 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (д, 1Н), 6,20 (с, 1Н), 4,41-4,52 (м, 2Н), 4,15-4,28 (м, 1Н), 3,59-3,95 (м, 3Н), 3,51 (д, 1Н), 3,34-3,43 (м, 1Н), 3,10 (с, 5Н), 2,84 (с, 2Н), 2,28 (с, 4Н), 2,15 (с, 2Н), 1,96 (с, 2Н), 1,20-1,45 (м, 12Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 78

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-(морфолин-3-илметокси)-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 77В (100 мг) в дихлорметане (10 мл) при 0°С обрабатывали трифторуксусной кислотой (5 мл) в течение 20 минут. Реакционную смесь  
20 концентрировали. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой на колонке С18, используя градиент 35-60% ацетонитрила в воде и 0,1% трифторуксусной кислоты, получая целевое соединение в форме трифторацетатной соли. Соль трифторуксусной кислоты растворяли в дихлорметане (10 мл) и промывали 50%-ым водным раствором  
25 NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой высушивали над безводным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, получая целевое соединение.

30 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,56 (с, 1Н), 8,23 (д, 1Н), 7,94 (д, 1Н), 7,90 (дд, 1Н), 7,57 (д, 1Н), 7,42-7,46 (м, 1Н), 7,31-7,37 (м, 3Н), 7,25 (д, 1Н), 7,01-7,09 (м, 2Н), 6,64 (дд, 1Н), 6,29-6,37 (м, 1Н), 6,24 (д, 1Н), 4,17-4,31 (м, 2Н), 3,90-4,05 (м, 1Н), 3,77-3,85 (м, 1Н), 3,45-3,59 (м, 4Н), 2,94-3,13 (м, 6Н), 2,76 (с, 2Н), 2,18 (д, 6Н), 1,96 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Соединение 79

35 4-(4-{[8-(4-хлорфенил)спиро[4.5]дец-7-ен-7-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 71D и Соединение 1F вместо Соединения 3J и Соединения 11В, соответственно.

40 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1Н), 11,38 (с, 1Н), 8,60 (т, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,77-7,84 (м, 1Н), 7,45-7,56 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04-7,13 (м, 3Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (д, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,22-3,31 (м, 4Н), 3,07 (с, 4Н), 2,71 (с, 2Н), 2,21 (с, 6Н), 2,03 (с, 2Н), 1,81-1,94 (м, 1Н), 1,56-1,68 (м, 6Н), 1,51 (т, 2Н), 1,34-1,45 (м, 4Н), 1,20-1,33 (м, 2Н).

45 Соединение 80

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-({[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин 1-(метилсульфонил) пиперидин-4-амином в процедуре для Соединения 53В.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (ушир.с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,54-7,46 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,57 (м, 2H), 3,08 (ушир.с, 4H), 2,95 (тд, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,85-2,72 (м, 2H), 2,30-2,10 (м, 6H), 2,07-1,93 (м, 4H), 1,70 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 81

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 81А

1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-амин

N-Бензил-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-амин (2,00 г) добавляли к этанолу (40 мл) в толстостенном сосуде для реакций под давлением. Добавляли гидроксид палладия на углероде (0,587 г.), и раствор перемешивали под 30 psi водорода при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь фильтровали через нейлоновую мембрану, и растворитель удаляли под вакуумом.

Соединение 81В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин Соединением 81А в процедуре для Соединения 53В.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (ушир.с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,52-7,47 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,22-3,00 (м, 8H), 2,79 (ушир.с, 2H), 2,31-2,11 (м, 10H), 1,96 (ушир.с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 82

N-[(4-хлор-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F 4-хлор-3-нитробензолсульфонамидом в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (ушир.с, 1H), 8,38 (ушир.с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,39-7,35 (м, 3H), 7,07 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,34 (м, 1H), 6,28 (д, 1H), 3,31 (ушир.с, 2H), 3,17 (ушир.с, 8H), 2,18 (м, 2H), 1,98 (ушир.с, 2H), 1,42 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 83

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-{[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]амино}фенил]сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 83А

3-Нитро-4-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-иламино]бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-амингидрохлоридом в процедуре для Соединения 6А.

Соединение 83В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[

(3-нитро-4-{[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 82А в процедуре для Соединения 1G.

5 <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,66 (ушир.с, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,81 (дд, 1Н), 7,52 (дд, 2Н), 7,48 (д, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,15 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,38 (м, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 3,68 (м, 1Н), 3,22 (кв, 2Н), 3,07 (ушир.с, 4Н), 2,90 (м, 2Н), 2,75 (ушир.с, 2Н), 2,29-2,12 (м, 8Н), 1,97-1,86 (м, 4Н), 1,63 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

10 Соединение 84

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{5-циано-6-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]окси}пиридин-3-ил}сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

15 Соединение 84А

1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ол

Пиперидин-4-ол (7,8 г) и дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он (5,0 г) растворяли в изопропилате титана(IV) (30 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли метанол (40 мл), и реакционную смесь охлаждали до 0°С.

20 Затем NaBH<sub>4</sub> (3,8 г) добавляли частями за один час. Через 2 часа добавляли 1н. водный раствор NaOH с последующим добавлением этилацетата. После фильтрации через целит слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Сырой продукт очищали хроматографией на колонках, используя дихлорметан, имеющий 5-10% 7н. NH<sub>3</sub> в метаноле.

25 Соединение 84В

5-бром-6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол Соединением 84А и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 36А в процедуре для Соединения 24А.

30 Соединение 84С

5-циано-6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 36В Соединением 84В в процедуре для Соединения 36С.

Соединение 84D

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{5-циано-6-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]окси}пиридин-3-ил}сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 84С в процедуре для Соединения 11D.

40 <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,50 (с, 1Н), 8,60 (д, 1Н), 8,37 (д, 1Н), 7,90 (д, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,42 (дд, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,25 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,63 (дд, 1Н), 6,28 (м, 1Н), 6,24 (д, 1Н), 5,30 (ушир.с, 1Н), 4,50 (д, 2Н), 3,95 (дд, 2Н), 3,30 (м, 5Н), 3,02 (ушир.с, 4Н), 2,95 (ушир.с, 2Н), 2,24 (ушир.с, 4Н), 2,17 (ушир.м, 4Н), 1,96 (с, 2Н), 1,90 (ушир.м, 4Н), 1,60 (ушир.м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

45 Соединение 85

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{5-изопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси}пиридин-3-ил}сульфонил]-2-(1Н-

пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 85А

5-изопропил-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Соединение 36В (0,176 г), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (0,041 г)

5 и ацетат палладия(II) (0,011 г) объединяли в высушенной в печи колбе на 10 мл.

Добавляли тетрагидрофуран (1 мл), и смесь промывали азотом и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 минут. Добавляли раствор 2-

пропилцинкбромид (0,5 М в тетрагидрофуране) (1,5 мл), и перемешивание продолжали

в атмосфере азота в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 2-2-

10 дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (0,041 г) и ацетата палладия(II) (0,011 г). Смесь промывали азотом и перемешивали при температуре окружающей среды в

течение 5 минут. Добавляли раствор 2-пропилцинкбромид (0,5 М в тетрагидрофуране) (1,5 мл), и перемешивание продолжали в атмосфере азота в течение 2,5 дней.

Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором,

15 высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали и хроматографировали на

силикагеле с от 0 до 3% метанола в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента. Полученный материал

хроматографировали на силикагеле второй раз со смесью 10-40% этилацетата в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

в качестве элюента, растирали с простым диэтиловым эфиром и высушивали под

20 вакуумом при 45°C, получая продукт.

Соединение 85В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-изопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-

пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

25 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 85А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,70 (с, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,04 (д, 1H),

7,90 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,52 (т, 1H), 7,48 (дд, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H),

6,41 (дд, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,19 (м, 2H), 3,88 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,05 (м, 5H), 2,77 (с, 2H),

30 2,21 (с, 4H), 2,14 (с, 2H), 2,03 (м, 1H), 1,95 (с, 2H), 1,64 (м, 2H), 1,34 (м, 4H), 1,12 (д, 6H),

0,92 (с, 6H).

Соединение 86

N-({3-хлор-5-фтор-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-4-

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-

35 пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 86А

3-фтор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-хлор-3-нитробензолсульфонамид 3,4-

40 дифторбензолсульфонамидом и дигидрохлорид 4-метилпиперазин-1-амин (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамином в процедуре для Соединения 6А.

Соединение 86В

3-хлор-5-фтор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 52В Соединением 86А в процедуре для Соединения 52С.

45 Соединение 86С

N-({3-хлор-5-фтор-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-

пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 86В в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,72 (с, 1H), 11,20 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,42 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 6,09 (м, 1H), 3,81 (дд, 2H), 3,25 (м, 4H), 3,07 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,18 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,72 (м, 1H), 1,53 (д, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,16 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 87

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-5-илокси)-N-(3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил)сульфонил)бензамид

Соединение 87А

2-(1H-индол-5-илокси)-4-фторметилбензоат

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3G 5-гидроксииндолом в процедуре для Соединения 3H.

Соединение 87В

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3H Соединением 87А в процедуре для Соединения 3I.

Соединение 87С

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3I Соединением 87В в процедуре для Соединения 3J.

Соединение 87D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-5-илокси)-N-(3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил)сульфонил)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 87С в процедуре для Соединения 1G, кроме того, что сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку C18 250×50 мм и элюируя 20-100% CH<sub>3</sub>CN против 0,1%

трифторуксусной кислоты в воде, получая продукт в форме трифторацетатной соли.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,40 (ушир.с, 1H), 11,17 (с, 1H), 9,50 (очень ушир.с, 1H), 8,61 (т, 1H), 8,57 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,70 (ушир.с, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,36 (м, 5H), 7,10 (с, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,83 (дд, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,30 (ушир.с, 1H), 3,84 (дд, 2H), 3,70 (ушир.с, 1H), 3,30 (м, 6H), 3,20, 2,95, 2,80 (все ушир.с, всего 6H), 1,86 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,25 (м, 2H).

Соединение 88

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-5-илокси)-N-(4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 87С и Соединение 1F Соединением 2А в процедуре для Соединения 1G, кроме того, что сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку C18 250×50 мм и элюируя 20-100% CH<sub>3</sub>CN против 0,1% трифторуксусной кислоты в воде, получая продукт в форме трифторацетатной соли.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,40 (ушир.с, 1H), 11,19 (с, 1H), 9,60 (очень ушир.с, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,65 (ушир.с, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,38 (м, 5H), 7,12 (м, 2H), 6,83 (дд, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,38 (ушир.с,

1H), 4,00 (м, 2H), 3,80 (ушир.с, 1H), 3,40 (м, 4H), 3,30-2,80 (модулированный, 10H), 3,20 (м, 4H), 1,96 (м, 2H).

#### Соединение 89

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Это соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 87C и Соединение 1F Соединением 3M в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,15 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,39-7,31 (м, 4H), 7,12 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,84 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,38 (т, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,94 (м, 2H), 3,84 (м, 1H), 3,02 (м, 8H), 2,79 (м, 3H), 2,72 (с, 2H), 2,20-2,02 (м, 8H), 1,85 (м, 6H), 1,60 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Соединение 90

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 87C и Соединение 1F Соединением 4A в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,08 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,37-7,31 (м, 4H), 7,06-7,00 (м, 4H), 6,79 (дд, 1H), 6,59 (дд, 1H), 6,35 (т, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,05-2,95 (м, 6H), 2,71 (с, 2H), 2,60 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,16 (м, 6H), 2,01 (м, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Соединение 91

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 6A и Соединение 3J Соединением 87C в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,14 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,53 (д, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,12 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,84 (дд, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,00 (м, 4H), 2,90 (м, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,37 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Соединение 92

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-(1,4-диоксан-2-илметокси)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 87C и Соединение 12A вместо Соединения 3J и Соединения 11B, соответственно.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 2H), 8,39 (д, 1H), 8,06 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,43 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,20-4,28 (м, 2H), 3,85-3,91 (м, 1H), 3,82 (дд, 1H), 3,74-3,78 (м, 1H), 3,59-3,69 (м, 2H), 3,40-3,51 (м, 2H), 3,05 (с, 4H), 2,78 (с, 2H), 2,23 (с, 4H), 2,14 (с, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Соединение 93

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}

сульфонил)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3J Соединением 87C и Соединение 11B Соединением 16A в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,26 (м, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,86 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,51 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 3,03 (с, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 94

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3J Соединением 87C и Соединение 11B Соединением 17A в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,33 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,07 (м, 3H), 6,86 (дд, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,21 (д, 1H), 3,84 (дд, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,25 (м, 6H), 3,00 (м, 2H), 2,74 (с, 2H), 2,54 (м, 2H), 2,18 (с, 2H), 2,01 (с, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,54 (м, 2H), 1,45 (т, 2H), 1,23 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 95

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пиперидин-4-ил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 95A

1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пиперидин-4-амин

Пиперидин-4-ил-трет-бутилкарбамат (0,212 г), 1,3-дифторпропан-2-он (0,149 г) и триацетоксиборгидрид натрия (0,337 г) перемешивали вместе в дихлорэтано при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали в дихлорметан (2×20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток обрабатывали хлоридом водорода (4,0M в диоксане, 1,323 мл) в течение 1 часа, получая, после концентрации, целевое соединение в форме соли HCl.

Соединение 95B

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({1-[2-фтор-1-(фторметил)-этил]пиперидин-4-ил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 95A (0,057 г) и Соединение 53A (0,162 г) суспендировали в диоксане (3 мл) и нагревали до 105°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, загружали на силикагель (GraceResolv 12 г) и элюировали с градиентом от 0,5% до 4% метанола/дихлорметан. Содержащие продукт фракции концентрировали и загружали на C18 (колонка SF25-75g analogix) и элюировали с использованием градиента от 30% до 60% ацетонитрила/вода. Продукт разделяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,10 (с, 1H), 8,88 (д, 2H), 8,45 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,18-8,09 (м, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 6,91 (д, 3H), 6,53 (д, 2H), 5,98 (д, 1H), 4,64 (дд, 4H), 3,68-3,50 (м, 1H), 3,01 (д, 6H), 2,72 (д, 4H), 2,19 (с, 11H),

1,69 (с, 2H), 1,41 (с, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 96

N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 96A

5-хлор-6-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид

Соединением 40A и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол Соединением 37C в процедуре для Соединения 24A.

Соединение 96B

N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 96A в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,50 (д, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 3,12 (очень ушир.с, 4H), 2,93 (очень ушир.с, 2H), 2,38 (очень ушир.с, 4H), 2,17 (ушир.м, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,86 (м, 4H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H)

Соединение 97

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 97A

4-(2-нитро-4-сульфамоилфениламино)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя дигидрохлорид 4-метилпиперазин-1-амин 4-аминопиперидин-1-трет-бутилкарбоксилатом в процедуре для Соединения 6A.

Соединение 97B

3-нитро-4-(пиперидин-4-иламино)бензолсульфонамид

4-(2-нитро-4-сульфамоилфениламино)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат растворяли в дихлорметане (3 мл) и обрабатывали 1н. HCl в простом эфире (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали, получая целевое соединение.

Соединение 97C

4-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Гидрохлорид 3-нитро-4-(пиперидин-4-иламино)-бензолсульфонамида (0,100 г), 1,1-дифтор-2-йодэтан (0,063 мл) и диизопропиламин (0,156 мл) перемешивали вместе в N,N-диметилформамиде (3 мл) и нагревали до 85°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток загружали на силикагель (GraceResolve 12 г) и элюировали с использованием градиента от 0,5% метанола/дихлорметан до 3% метанола/дихлорметан за 30 минут, получая целевое соединение.

Соединение 97D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло



[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 97B и Соединение 1E Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1H), 11,54-11,27 (м, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,50 (дд, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,13 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,15 (дт, 2H), 3,64 (с, 1H), 3,07 (с, 4H), 2,79 (ддд, 6H), 2,41 (т, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,92 (д, 4H), 1,61 (д, 2H), 1,38 (с, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 98

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 53B, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин 4-амино-1-циклопропилпиперидином.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,65 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,11 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,92 (м, 2H), 2,74 (с, 2H), 2,23 (м, 7H), 1,93 (м, 5H), 1,77 (м, 1H), 1,55 (м, 3H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H), 0,43 (м, 4H).

Соединение 99

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(1-морфолин-4-ил)циклогексил]метил}амино]-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 53B, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин 1-(4-морфолино)циклогексанметиламином.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,70 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,34 (м, 3H), 7,19 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,41 (дд, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,56 (м, 6H), 3,44 (м, 2H), 3,07 (м, 5H), 2,57 (м, 5H), 2,24 (м, 6H), 1,95 (с, 3H), 1,45 (м, 6H), 1,23 (м, 3H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 100

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(дициклопропиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 100A

транс-трет-бутил-4-(дициклопропиламино)циклогексилкарбамат

Суспензию транс-трет-бутил-4-аминоциклогексилкарбамата (1 г), молекулярных сит 3A (1 г), уксусной кислоты (2,67 мл), (1-этоксициклопропокси)триметилсилана (3,74 мл) и цианоборгидрида натрия (0,880 г) в сухом метаноле (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Нерастворимые частицы отфильтровывали, полученный раствор подщелачивали водным раствором NaOH (6 M) до pH 14 и экстрагировали простым эфиром. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель 80 г, 30-100% ацетон/гексаны), получая целевое соединение.

Соединение 100B

(транс)-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-дициклопропилциклогексан-1,4-диамин-бис(2,2,2-трифторацетат)

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 39A Соединением 100A в процедуре для Соединения 39B.

## Соединение 100С

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[4-(дициклопропиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

5 Суспензию Соединения 53А (0,14 г), Соединения 100В (0,112 г) и N,N-диизопропилэтиламина (0,310 мл) в диоксане (10 мл) перемешивали в течение 3 дней при 100°C. Продукт концентрировали и очищали ОФ-ВЭЖХ (С8, 30%-100% CH<sub>3</sub>CN/вода/0,1% трифторуксусной кислоты).

10 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,07 (с, 1H), 9,28 (д, 1H), 8,41-8,45 (м, 2H), 8,37 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,67 (д, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 7,01 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,48-6,51 (м, 1H), 3,43 (ддд, 1H), 3,03-3,09 (м, 4H), 2,72-2,79 (м, 3H), 2,22-2,28 (м, 2H), 2,11-2,16 (м, 4H), 2,10 (с, 2H), 2,00-2,05 (м, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,89 (с, 1H), 1,86 (с, 3H), 1,62-1,71 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,19-1,29 (м, 2H), 0,93 (с, 6H), 0,48 (д, 8H).

## 15 Соединение 101

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-6,6-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 101А

## 20 2-гидрокси-6,6-диметилциклогекс-1-енэтилкарбоксилат

В высушенную пламенем круглодонную колбу на 500 мл добавляли йодид меди(I) (18 г) в простом эфире (200 мл), получая суспензию. После охлаждения до -5°C, добавляли по каплям метиллитий (120 мл, 1,6М в простом эфире). После перемешивания при -5°C в течение 1 часа добавляли по каплям 3-метилциклогекс-2-енон (5,15 мл) в 15 мл простого эфира, и смесь перемешивали при -5°C в течение 1 часа. После охлаждения до -78°C добавляли по каплям гексаметилфосфорамид (60 мл). Добавляли 25 этилкарбонатионат (23,74 мл). После перемешивания при -78°C в течение 20 минут, смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Смесь выливали в холодную воду, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали простым 30 эфиром (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (3×20 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и высушивали под вакуумом. Сырой продукт добавляли на колонку с силикагелем и очищали, элюируя смесью 0-10% этилацетата в гексане.

## Соединение 101В

## 35 6,6-диметил-2-(трифторметилсульфонилокси)циклогекс-1-енэтилкарбоксилат

В круглодонную колбу на 500 мл добавляли промытый гексаном гидрид натрия (0,5 г) в дихлорметане (100 мл), получая суспензию. После охлаждения до -5°C добавляли Соединение 101А (2,0 г). После перемешивания при -5°C в течение 30 минут, смесь охлаждали до -78°C. Добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (2,2 мл). Смесь 40 нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. К смеси медленно добавляли воду, водный слой затем экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным NH<sub>4</sub>Cl и соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали.

## Соединение 101С

## 45 2-(4-хлорфенил)-6,6-диметилциклогекс-1-енэтилкарбоксилат

В микроволновую пробирку на 25 мл добавляли Соединение 101В (2,9 г), 4-хлорфенилбороновую кислоту (2,2 г) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,05 г) в смеси 1,2-диметоксиэтан/метанол (2:1, 10 мл), получая раствор. Затем добавляли фторид

цезия (4 г). Реакционную смесь перемешивали при 150°C под (100 Вт) в микроволновом реакторе Biotage Initiator в течение 30 минут. После удаления растворителей, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои высушивали MgSO<sub>4</sub>. После фильтрования сырой продукт очищали хроматографией с

5 обращенной фазой с элюированием смесью 50-100% ацетонитрил/вода с 0,1% трифторуксусной кислоты.

Соединение 101D

(2-(4-хлорфенил)-6,6-диметилциклогекс-1-енил)метанол

В круглодонную колбу на 100 мл помещали литий-алюминийгидрид (1 г) в простом

10 эфире (20 мл), получая суспензию. Соединение 101C (1 г), растворенное в простом эфире (5 мл), медленно добавляли через шприц. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После охлаждения до 0°C, реакционную смесь гасили водой. Простой эфир (2×10 мл) использовали для экстракции продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-15% этилацетата в

15 гексане.

Соединение 101E

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-6,6-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

К охлажденному до 0°C раствору Соединения 101D (0,43 г) в дихлорметане (5 мл)

20 добавляли триэтиламин (1 мл). Затем медленно добавляли метансульфонилхлорид (0,134 мл). Через 5 минут добавляли Соединение 15F (0,61 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с от 0 до 25% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 101F

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-6,6-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

В микроволновую пробирку на 5 мл добавляли гидрат гидроксида лития (15 мг) и Соединение 101E (45 мг) в диоксане/воде (2:1) (2 мл), получая суспензию. Смесь

30 нагревали до 130°C в микроволновом реакторе Biotage Initiator в течение 20 минут. После охлаждения и нейтрализации HCl, сырой продукт добавляли на колонку для препаративной ВЭЖХ и элюировали смесью 20-80% ацетонитрил/вода с 0,1% трифторуксусной кислоты.

Соединение 101G

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-6,6-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

35

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3J Соединением 101F и Соединение 11B Соединением 1F в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 11,47 (с, 1H), 8,58 (м, 2H), 8,03 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,31 (д, 2H), 7,10 (м, 1H), 7,02 (д, 2H), 6,65 (м, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,15 (м, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,27 (м, 4H), 2,97 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,14 (м, 6H), 1,70 (м, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,44 (м, 2H), 1,26 (м, 3H), 1,16 (м, 6H).

Соединение 102

N-({5-бром-6-(4-этилморфолин-3-ил)метокси}пиридин-3-ил)сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

45

Соединение 102A

(4-этилморфолин-3-ил)метанол

Морфолин-3-илметанол (500 мг) и йодэтан (666 мг) в N,N-диметилформамиде обрабатывали  $K_2CO_3$  (1,1 г) в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

Соединение 102В

5-бром-6-((4-этилморфолин-3-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 12А, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид и (1,4-диоксан-2-ил)метанола 5-бром-6-фторпиридин-3-сульфонамидом и Соединением 102А, соответственно.

Соединение 102С

N-({5-бром-6-[(4-этилморфолин-3-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 102В вместо Соединения 11В.

$^1H$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,62 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,45-7,50 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,58 (дд, 1H), 4,39-4,50 (м, 1H), 3,78-3,90 (м, 1H), 3,67-3,77 (м, 1H), 3,50-3,65 (м, 2H), 3,08 (с, 4H), 2,59-3,00 (м, 4H), 2,20-2,39 (м, 2H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,99-1,11 (м, 3H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 103

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-этилморфолин-3-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 103А

4-((4-этилморфолин-3-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 12А, заменяя (1,4-диоксан-2-ил)метанол Соединением 102А.

Соединение 103В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-этилморфолин-3-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 103А вместо Соединения 11В.

$^1H$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,66 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,99-8,06 (м, 2H), 7,47-7,57 (м, 3H), 7,45 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,42 (дд, 1H), 4,23 (дд, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,69 (д, 1H), 3,49-3,63 (м, 2H), 3,08 (с, 4H), 2,92 (с, 1H), 2,81 (с, 4H), 2,54 (с, 1H), 2,25 (с, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,00 (т, 3H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 104

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(4-тетрагидро-2Н-пиран-4-илморфолин-3-ил)метокси]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 78 (20 мг) и дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он (10 мг) в дихлорэтане (2 мл) обрабатывали  $NaCNBH_3$  (9,74 мг) в течение ночи. Добавляли дополнительное количество

дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-она (20 мг) и изопропоксид титана(IV) (0,05 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой на колонке С18, используя градиент 35-60% ацетонитрила в воде и 0,1% трифторуксусной кислоты, получая целевое соединение в форме трифторацетатной соли. Соль трифторуксусной кислоты растворяли в дихлорметане (6 мл) и промывали 50%-ым водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой высушивали над безводным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, получая целевое соединение.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,04 (с, 2H), 7,44-7,58 (м, 4H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,85 (д, 2H), 3,71 (д, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,20-3,29 (м, 2H), 3,08 (с, 5H), 2,54-2,96 (м, 5H), 2,06-2,42 (м, 5H), 1,96 (с, 2H), 1,77 (д, 1H), 1,53-1,66 (м, 1H), 1,29-1,51 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 105

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-{[(3S)-1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-3-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 105А

(S)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-3-ил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат (S)-пиперидин-3-ил-трет-бутилкарбаматом и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-оном в процедуре для Соединения 1А.

Соединение 105В

(S)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-3-амин

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1А Соединением 105А в процедуре для Соединения 1В.

Соединение 105С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-{[(3S)-1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-3-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин Соединением 105В в процедуре для Соединения 53В.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 8,68 (ушир.с, 1H), 8,54 (ушир.с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,03 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,90 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,09 (с, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,77 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,65 (м, 5H), 1,50 (м, 3H), 1,38 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 106

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{5-циано-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 106А

5-бром-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3L (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамином в процедуре для Соединения 61А.

Соединение 106В

5-циано-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 36В Соединением 106А в

процедуре для Соединения 36С.

Соединение 106С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(  
5 {5-циано-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-  
пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 106В в  
процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,62 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,14 (с, 1Н),  
10 8,01 (д, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,48 (д, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,64 (м, 1Н),  
6,37 (с, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,81 (дд, 2Н), 3,25 (м, 4Н), 3,04 (с, 4Н), 2,74 (с, 2Н), 2,17 (м, 6Н),  
1,95 (с, 2Н), 1,87 (м, 1Н), 1,53 (м, 2Н), 1,37 (т, 2Н), 1,18 (м, 2Н), 0,91 (с, 6Н).

Соединение 107

15 транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-  
N-({4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло  
[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 107А

3-нитро-4-(4-аминотиоморфолин-1,1-диоксид)бензолсульфонамид

20 Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин 4-  
аминотиоморфолин-1,1-диоксидом в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 107В

25 транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-  
N-({4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло  
[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 107А в  
процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,64 (с, 1Н), 9,58 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н),  
8,02 (д, 1Н), 7,78 (м, 2Н), 7,50 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,38 (с, 1Н),  
30 6,19 (д, 1Н), 3,48 (м, 4Н), 3,23 (м, 4Н), 3,05 (с, 4Н), 2,73 (д, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н),  
1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 108

35 N-[(4-{[(4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-  
4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-  
пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 108А

4-((4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина 4-  
(аминометил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амином в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 108В

40 N-[(4-{[(4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-  
4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-  
пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 108А в  
процедуре для Соединения 11D.

45 <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,55 (с, 1Н), 8,45 (с, 2Н), 7,95 (д, 1Н),  
7,75-7,77 (м, 1Н), 7,57 (д, 2Н), 7,44 (с, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,09 (д, J=8,85 Гц, 1Н), 7,05 (д, 2Н),  
6,69 (дд, 1Н), 6,33 (д, 1Н), 6,22 (д, 1Н), 3,59-3,71 (м, 6Н), 3,01 (с, 4Н), 2,73 (с, 2Н), 2,15-2,19  
(м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,71-1,74 (м, 2Н), 1,59-1,61 (м, 1Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

## Соединение 109

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-циано-6-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

## 5 Соединение 109А

транс-5-бром-6-(4-морфолиноциклогексилокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3L Соединением 9В в процедуре для Соединения 61А.

## Соединение 109В

## 10 транс-5-циано-6-(4-морфолиноциклогексиламино)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 36В Соединением 109А в процедуре для Соединения 36С.

## Соединение 109С

## 15 транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-циано-6-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 109В в процедуре для Соединения 11D.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,36 (д, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,65 (м, 4H), 3,28 (м, 4H), 3,03 (м, 4H), 2,73 (м, 4H), 2,16 (м, 6H), 1,90 (м, 6H), 1,40 (м, 6H), 0,93 (с, 6H).

## Соединение 110

## 25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-циано-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 52В в процедуре для Соединения 11D.

30 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (с, 1H), 11,23 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,34 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,04 (м, 2H), 6,83 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,43 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,23 (м, 2H), 3,12 (т, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,82 (м, 1H), 1,58 (м, 2H), 1,38 (м, 2H), 1,18 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

## 35 Соединение 111

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{{(1S,3R)-3-морфолин-4-илциклопентил}амино})-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 111А

## 40 (1S,3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)циклопентилбензилкарбамат

(1S,3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)циклопентанкарбоновую кислоту (1,03 г), дифенилфосфорилазид (DPPA, 1,00 мл), триэтиламин (0,929 мл) и бензиловый спирт (0,931 мл) объединяли в толуоле (10 мл) и перемешивали при 100°C в течение 24 часов. Раствор охлаждали и хроматографировали на силикагеле, используя 10% этилацетат/гексаны, получая чистый продукт.

## 45 Соединение 111В

(1S,3R)-3-аминоциклопентилбензилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1А Соединением 111А в процедуре

для Соединения 1В.

Соединение 111С

(1S,3R)-3-морфолиноциклопентилбензилкарбамат

5 Раствор Соединения 111В (400 мг), 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана (0,246 мл) и триэтиламина (0,595 мл) в N,N-диметилформамиде (6 мл) перемешивали при 70°C в течение 24 часов. Раствор охлаждали и вливали в этилацетат (200 мл). Раствор экстрагировали 3× водой, промывали солевым раствором, концентрировали и хроматографировали на силикагеле, используя 10% метанол/этилацетат, получая чистый продукт.

10 Соединение 111D

(1S,3R)-3-морфолиноциклопентанамин

15 Соединение 111С (300 мг) и этанол (20 мл) добавляли к влажному 20% Pd(OH)<sub>2</sub>-С (60,0 мг) в толстостенном сосуде для реакций под давлением на 50 мл и перемешивали в течение 8 часов при 30 psi. Смесь фильтровали через нейлоновую мембрану и конденсировали, получая продукт.

Соединение 111Е

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(1S,3R)-3-морфолин-4-илциклопентил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

20 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 111D в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,92 (дд, 1H), 6,85 (дд, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,60 (ушир.с, 4H), 3,06 (ушир.с, 4H), 2,73 (ушир.с, 3H), 2,48 (м, 4H), 2,28 (м, 1H), 2,18 (м, 6H), 2,07 (м, 1H), 1,95 (с, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 112

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(1R,3S)-3-морфолин-4-илциклопентил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 112А

(1R,3S)-3-аминоциклопентил-трет-бутилкарбамат

35 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 111С Соединением 111А в процедуре для Соединения 111D.

Соединение 112В

(1R,3S)-3-морфолиноциклопентил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 111В Соединением 112А в процедуре для Соединения 111С.

40 Соединение 112С

(1R,3S)-3-морфолиноциклопентанамин

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1А Соединением 112В в процедуре для Соединения 1В.

Соединение 112D

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(1R,3S)-3-морфолин-4-илциклопентил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение



1F Соединением 112С в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,35 (с, 1Н), 8,51 (д, 1Н), 8,44 (дд, 1Н), 8,00 (д, 1Н), 7,77 (д, 1Н), 7,50 (д, 1Н), 7,48 (с, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 7,02 (дд, 1Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,37 (дд, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 4,11 (м, 1Н), 3,61 (ушир.с, 4Н), 3,06 (ушир.с, 4Н), 2,73 (ушир.с, 3Н), 2,50 (м, 4Н), 2,28 (м, 1Н), 2,18 (м, 6Н), 2,06 (м, 1Н), 1,95 (с, 2Н), 1,77 (м, 2Н), 1,66 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 113

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(морфолин-2-илметил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 113А

2-((2-нитро-4-сульфамойлфениламино)метил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат  
Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин 2-(аминометил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилатом в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 113В

2-((4-(N-(2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)сульфамойл)-2-нитрофениламино)метил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 113А и Соединение 1Е Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G, за исключением того, что продукт очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью 4% метанола в дихлорметане.

Соединение 113С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(морфолин-2-илметил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 66В Соединением 113В в процедуре для Соединения 66С.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (с, 1Н), 8,55 (ушир.с, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 8,00 (д, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,49-7,46 (м, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,07 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,36 (с, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 4,00 (дд, 1Н), 3,91 (м, 1Н), 3,70 (т, 1Н), 3,60 (м, 1Н), 3,58 (м, 1Н), 3,32 (м, 1Н), 3,16 (д, 1Н), 3,05 (м, 4Н), 2,98 (тд, 1Н), 2,86 (т, 1Н), 2,73 (с, 2Н), 2,20-2,12 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 114

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(тетрагидрофуран-3-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 114А

3-нитро-4-((тетрагидрофуран-3-ил)метиламино)бензолсульфонамид  
Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин 3-аминометилтетрагидрофураном в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 114В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(тетрагидрофуран-3-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 114А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 11,42 (ушир.с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,53-7,48 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,10 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,82-3,79 (м, 1H), 3,71 (т, 1H), 3,62 (дд, 1H), 3,50 (дд, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,32 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,58 (м, 1H), 2,25-2,00 (м, 6H), 1,98 (м, 1H), 1,95 (с, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 115

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({1-[цис-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил]пиперидин-4-ил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 115А

цис-1-(3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали как рацемат цис-диастереомера, заменяя пиперидин-4-ол пиперидин-4-ил-трет-бутилкарбаматом и дигидро-2H-пиран-4(3H)-он 3-фтордигидро-2H-пиран-4(3H)-оном (полученным способом, описанным в US 2005/0101628, включенном в настоящее описание путем ссылки) в процедуре для Соединения 84А.

Соединение 115В

цис-1-(3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин

Соединение 115А (0,29 г) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 мл), затем добавляли 4н. HCl в диоксане (4 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл), затем добавляли 4н. водный раствор NaOH (5 мл). После взбалтывания и разделения слоев водный слой насыщали твердым NaCl и экстрагировали большим количеством CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл).

Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации и концентрации амин использовали без дальнейшей очистки.

Соединение 115С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({1-[цис-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил]пиперидин-4-ил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин Соединением 115В в процедуре для Соединения 53В.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,43 (ушир.д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,11 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,92 (д, 1H), 3,95 (м, 2H), 3,70 (очень ушир.м, 1H), 3,50, 3,40, 3,30 (все м, всего 5H), 3,05, 3,00 (оба очень ушир.м, всего 5H), 2,74 (с, 2H), 2,55 (очень ушир.м, 1H), 2,18 (ушир.м, 6H), 1,95 (м, 4H), 1,88 (дд, 1H), 1,63 (очень ушир.м, 3H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 116

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-илазетидин-3-ил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 116А

1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)азетидин-3-амин

Азетидин-3-ил-трет-бутилкарбамат (0,46 г), дигидро-2H-пиран-4(3H)-он (0,29 г) и триацетоксиборгидрид натрия (0,85 г) перемешивали вместе в дихлорметане (5 мл) в течение ночи. Реакционную смесь выливали в дихлорметан (50 мл) и насыщенный

водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (25 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали.

Хроматография на силикагеле (GraceResolv 12 г) с элюированием с градиентом от 0,75% до 7,5% метанола/дихлорметан в течение 20 минут давала Вос-защищенное промежуточное соединение. Обработка  $\text{HCl}$  (4,0М в диоксане, 2 мл) и метанолом (1 мл) в течение 1 часа давала после концентрации целевое соединение в форме соли ди- $\text{HCl}$ .

#### Соединение 116В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илазетидин-3-ил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Суспензию 2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-N-(4-хлор-3-нитрофенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамида (0,180 г), 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-амина (0,078 г) и триэтиламина (0,159 мл) в диоксане (2 мл) дегазировали азотом в течение 30 секунд, затем герметизировали. Реакционную смесь нагревали до 110°C. После перемешивания в течение 16 часов, добавляли дополнительное количество триэтиламина (всего 10 эквивалентов) и диметилсульфоксид (1 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 18 часов при 110°C. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×150 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали.

Хроматография на силикагеле (GraceResolv 12 г) с элюированием с градиентом от 0,75% до 7,5% метанола/дихлорметан (поток=36 мл/мин) давала целевое соединение.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,59 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,47 (дд, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,90-6,78 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,47-4,23 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,05 (с, 6H), 2,73 (с, 2H), 2,18 (с, 8H), 1,95 (с, 2H), 1,68 (с, 2H), 1,38 (с, 2H), 1,24 (с, 4H), 0,92 (с, 6H).

#### Соединение 117

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(1-тетрагидрофуран-3-илазетидин-3-ил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 117А

1-(тетрагидрофуран-3-ил)азетидин-3-амин

Азетидин-3-ил-трет-бутилкарбамат (0,550 г), дигидрофуран-3(2H)-он (0,412 г) и триацетоксиборгидрид натрия (1,015 г) перемешивали вместе в дихлорметане (5 мл). После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (25 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (GraceResolv 12 г) с элюированием с градиентом от 0,5% до 7,5% метанола/дихлорметан в течение 30 минут давала 1-(тетрагидрофуран-3-ил)азетидин-3-ил-трет-бутилкарбамат. Полученный материал обрабатывали  $\text{HCl}$ /диоксаном в течение 1 часа и затем концентрировали, получая целевое соединение.

#### Соединение 117В

3-нитро-4-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)азетидин-3-иламино)бензолсульфонамид

4-Фтор-3-нитробензолсульфонамид (0,084 г), 1-(тетрагидрофуран-3-ил)азетидин-3-амин (0,090 г) и триэтиламин (0,266 мл) в тетрагидрофуране (3 мл) нагревали до 60°C.

После перемешивания в течение 4 часов, реакционную смесь охлаждали, тетрагидрофуран удаляли, и остаток разделяли между дихлорметаном (200 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая целевое

5 соединение.

Соединение 117С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-нитро-4-[(1-тетрагидрофуран-3-илазетидин-3-ил)амино]фенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

10 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 117В и Соединение 1Е Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,39-9,79 (м, 1Н), 9,17 (с, 1Н), 8,87 (д, 1Н), 8,51 (д, 1Н), 8,15 (дд, 2Н), 7,94 (д, 1Н), 7,68 (д, 1Н), 7,48-7,42 (м, 1Н), 7,23 (д, 2Н), 6,91 (д, 2Н), 6,69 (д, 1Н), 6,54 (дд, 2Н), 5,99 (д, 1Н), 4,29 (д, 1Н), 4,01-3,73 (м, 4Н), 3,66 (д, 2Н), 3,08 (с, 6Н), 2,76

15 (с, 2Н), 2,21 (с, 6Н), 2,03-1,83 (м, 3Н), 1,64 (с, 2Н), 1,42 (д, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Соединение 118

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-нитро-4-({[(3R)-1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпирролидин-3-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

20

Соединение 118А

(R)-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирролидин-3-ил)метил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат (S)-пирролидин-3-илметил-трет-бутилкарбаматом и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-оном в процедуре для Соединения 1А.

25

Соединение 118В

(R)-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирролидин-3-ил)метанамином

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1А Соединением 118А в процедуре для Соединения 1В.

30

Соединение 118С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-нитро-4-({[(3R)-1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпирролидин-3-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин Соединением 118В в процедуре для Соединения 53В.

35

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,57 (с, 1Н), 8,59 (ушир.с, 1Н), 8,45 (ушир.с, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,95 (м, 1Н), 7,71 (м, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,45 (м, 1Н), 7,35 (м, 3Н), 7,05 (м, 2Н), 6,90 (ушир.с, 1Н), 6,64 (д, 1Н), 6,33 (м, 1Н), 6,22 (м, 1Н), 3,90 (м, 2Н), 3,44 (м, 2Н), 3,27 (м, 4Н), 3,02 (м, 5Н), 2,73 (м, 3Н), 2,59 (м, 2Н), 2,19 (м, 6Н), 1,95 (м, 2Н), 1,85 (м, 2Н), 1,64 (м, 1Н), 1,50 (м, 2Н), 1,39 (м, 2Н), 1,23 (м, 1Н), 0,94 (с, 6Н).

40

Соединение 119

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

45

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 75F и Соединение 37D вместо Соединения 3J и Соединения 11В, соответственно.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 8,08 (д, 1Н),

8,04 (д, 1H), 7,41-7,59 (м, 4H), 7,35 (д, 2H), 7,08 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,37-6,43 (м, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,38 (д, 2H), 3,73-3,82 (м, 2H), 3,54-3,63 (м, 2H), 3,09 (с, 4H), 2,81 (с, 2H), 2,16-2,39 (м, 5H), 1,94 (с, 2H), 1,79-1,93 (м, 4H), 1,40 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 120

5 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-((транс-4-гидроксициклогексил)метокси)-3-нитрофенилсульфонил)бензамид

Соединение 120А

транс-4-(аминометил)циклогексанол

10 ((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)метил-трет-бутилкарбамат (1 г) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (5 мл) при 0°C в течение 10 минут и при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и высушивали в вакууме, получая целевое соединение в форме соли трифторуксусной кислоты.

15 Соединение 120В

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-((транс-4-гидроксициклогексил)метокси)-3-нитрофенилсульфонил)бензамид

20 Смесь Соединения 53А (211 мг), Соединения 120А (104 мг) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,3 мл) в диметилсульфоксиде (2 мл) нагревали при 150°C в микроволновом синтезаторе Biotage Initiator в течение 1,5 часов и концентрировали. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой на колонке C18 с использованием градиента 40-60% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, получая целевое соединение в форме трифторацетатной соли. Соль трифторуксусной кислоты  
25 растворяли в дихлорметане (30 мл) и промывали 50%-ым водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой высушивали над безводным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

30 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 11,41 (с, 1H), 8,61 (т, 1H), 8,53-8,58 (м, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,76-7,83 (м, 1H), 7,47-7,56 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,07-7,11 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,82-4,99 (м, 1H), 4,50 (д, 1H), 3,26-3,31 (м, 2H), 3,23 (т, 1H), 3,07 (с, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,10-2,28 (м, 6H), 2,05 (дд, 1H), 1,95 (с, 2H), 1,84 (т, 2H), 1,52-1,76 (м, 2H), 1,41-1,51 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,95-1,25 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

35 Соединение 121

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-((цис-4-метоксициклогексил)метокси)-3-нитрофенилсульфонил)бензамид

Соединение 121А

40 (4-метоксициклогексил)метанол

4-Метоксициклогексанкарбоновую кислоту (7 г) в тетрагидрофуране (20 мл) обрабатывали 1 М (в тетрагидрофуране) комплексом боран-тетрагидрофуран (100 мл) в течение ночи. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в метаноле (100 мл) и концентрированной HCl (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа и  
45 концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали водой. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

Соединение 121В

4-((4-метоксициклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 12А, заменяя (1,4-диоксан-2-ил)метанол Соединением 121А.

Соединение 121С

5 4-((цис-4-метоксициклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Разделение смеси цис и транс Соединения 121В на ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент: 40-55% ацетонитрила в 0,1% ТФА в воде в течение 25 минут) давало целевое соединение.

Соединение 121D

10 2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-((цис-4-метоксициклогексил)метокси)-3-нитрофенилсульфонил)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 121С вместо Соединения 11В.

15 <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 11,39 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,96-8,07 (м, 2H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,31-7,42 (м, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,02 (д, 2H), 3,39 (с, 1H), 3,20 (с, 3H), 3,09 (с, 4H), 2,82 (с, 2H), 2,09-2,34 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,78-1,86 (м, 3H), 1,54 (дд, 2H), 1,28-1,46 (м, 6H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 122

20 цис-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[4-(циклопропиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 122А

25 цис-трет-бутил-4-(циклопропиламино)циклогексилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 4-оксоциклогексил-трет-бутилкарбаматом и пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат циклопропиламино в процедуре для Соединения 1А.

Соединение 122В

30 цис-N<sup>1</sup>-циклопропилциклогексан-1,4-диамин-бис(2,2,2-трифторацетат)

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 39А Соединением 122А в процедуре для Соединения 39В.

Соединение 122С

35 цис-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[4-(циклопропиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 100В Соединением 122В в процедуре для Соединения 100С.

40 <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,06 (с, 1H), 9,28 (д, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,37 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,67 (т, 2H), 7,43 (т, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,50 (дд, 1H), 3,56-3,63 (м, 1H), 3,02-3,08 (м, 4H), 2,77 (с, 3H), 2,26 (т, 2H), 2,10-2,16 (м, 4H), 2,06 (ддд, 1H), 1,97 (с, 2H), 1,74-1,82 (м, 2H), 1,61-1,71 (м, 5H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H), 0,39-0,44 (м, 4H).

Соединение 123

45 транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-нитро-4-{[4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 123А

транс-трет-бутил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексилкарбамат  
Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат транс-трет-бутил-4-аминоциклогексилкарбаматом и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-оном в процедуре для Соединения 1А.

5 Соединение 123В

транс-N1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)циклогексан-1,4-диамин-бис(2,2,2-трифторацетат)

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 39А Соединением 123А в процедуре для Соединения 39В.

10 Соединение 123С

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-нитро-4-{[4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

15 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 100В Соединением 123В в процедуре для Соединения 100С.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,01 (с, 1Н), 9,28 (д, 1Н), 8,48 (д, 1Н), 8,38 (дд, 1Н), 8,32 (д, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 7,67-7,69 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,08 (д, 2Н), 6,91 (д, 1Н), 6,78 (дд, 1Н), 6,59 (д, 1Н), 6,48 (дд, 1Н), 4,01 (д, 2Н), 3,44-3,49 (м, 1Н), 3,37-3,43 (м, 2Н), 3,01-3,09 (м, 5Н), 2,85 (т, 1Н), 2,78 (с, 2Н), 2,27 (т, 2Н), 2,13-2,18 (м, 4Н), 2,05 (т, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,93 (д, 2Н), 1,52-1,60 (м, 2Н), 1,44-1,50 (м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 1,25-1,34 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

20 Соединение 124

транс-N-(5-бром-6-[(4-морфолин-4-илциклогексил)окси]пиридин-3-ил)сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

25 Соединение 124А

транс-4-морфолиноциклогексанол

30 Транс-4-Аминоциклогексанол (0,5 г), 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (1,07 г) и триэтиламин (2,42 мл) растворяли в безводном ацетонитриле (20 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Органический растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 7%-10% метанола в дихлорметане, получая целевое соединение.

Соединение 124В

транс-5-бром-6-(4-морфолиноциклогексилокси)пиридин-3-сульфонамид

35 Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол Соединением 124А и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 36А в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 124С

40 транс-N-(5-бром-6-[(4-морфолин-4-илциклогексил)окси]пиридин-3-ил)сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 124В в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1Н), 8,56 (м, 2Н), 8,03 (д, 1Н), 7,80 (м, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,12 (м, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,99 (м, 1Н), 3,67 (м, 1Н), 3,37 (м, 2Н), 3,24 (м, 2Н), 3,07 (м, 4Н), 2,89 (м, 1Н), 2,71 (м, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,96 (с, 3Н), 1,80 (м, 4Н), 1,38 (т, 2Н), 1,27 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 125

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-метоксициклогексил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 125А

5 4-(((транс)-4-метоксициклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Разделение смеси цис и транс Соединения 121В на ВЭЖХ с обращенной фазой давало целевое соединение.

Соединение 125В

10 транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-метоксициклогексил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 125А вместо Соединения 11В.

15 <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 7,96-8,09 (м, 2Н), 7,51 (дд, 3Н), 7,32-7,39 (м, 3Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 4,02 (д, 2Н), 3,24 (с, 3Н), 3,00-3,15 (м, 5Н), 2,83 (с, 2Н), 2,09-2,36 (м, 6Н), 2,03 (д, 2Н), 1,96 (с, 2Н), 1,77-1,86 (м, 2Н), 1,73 (с, 1Н), 1,39 (т, 2Н), 1,02-1,17 (м, 4Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 126

20 трет-бутил-4-{{[4-({[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензоил]амино}сульфонил)-2-нитрофенокси]метил}-4-фторпиперидин-1-карбоксилат

Соединение 126А

трет-бутил-4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

25 1-Трет-бутил-4-этил-4-фторпиперидин-1,4-дикарбоксилат (1,0 г) в тетрагидрофуране (5 мл) обрабатывали 1,0н. LiAlH<sub>4</sub> в THF (2,54 мл) при 0°C. Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси по каплям добавляли воду (0,6 мл), затем 2н. водный раствор NaOH (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 часа. Твердое вещество удаляли фильтрацией через

30 Целит и промывали этилацетатом. Фильтрат промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая продукт.

Соединение 126В

трет-бутил-4-фтор-4-((2-нитро-4-сульфамойлфенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол

35 Соединением 126А в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 126С

трет-бутил-4-{{[4-({[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензоил]амино}сульфонил)-2-нитрофенокси]метил}-4-фторпиперидин-1-карбоксилат)окси]бензамид

40 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 126В в процедуре для Соединения 11D.

15 <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1Н), 8,36 (с, 2Н), 8,02-8,06 (м, 2Н), 7,49-7,53 (м, 3Н), 7,40 (д, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,04 (д, 1Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 4,36 (д, 2Н), 3,83-3,85 (м, 2Н), 3,09 (с, 4Н), 2,33 (с, 2Н), 2,27-2,32 (м, 4Н), 2,13-2,16 (м, 2Н), 1,96 (с, 2Н), 1,83-1,92 (м, 2Н), 1,67-1,75 (м, 2Н), 1,38-1,41 (м, 11Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 127

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фторпиперидин-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]



пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1А Соединением 126С в процедуре для Соединения 1В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,50 (с, 1Н), 8,14 (д, 1Н), 7,90 (д, 2Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,40 (т, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,25 (т, 1Н), 7,13 (д, 1Н), 7,05 (д, 2Н), 6,61 (дд, 1Н), 6,30 (дд, 1Н), 6,26 (д, 1Н), 4,28 (д, 2Н), 3,10-3,13 (м, 2Н), 2,91-3,00 (м, 6Н), 2,73 (с, 2Н), 1,96-2,02 (м, 4Н), 1,77-1,89 (м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Соединение 128

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-нитро-4-{[4-(4-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперазин-1-ил)циклогексил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 128А

4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя морфолин пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилатом и 4-оксоциклогексил-трет-бутилкарбамат дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-оном в процедуре для Соединения 39А.

Соединение 128В

дигидрохлорид 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазина

К раствору Соединения 128А (3,92 г) в простом эфире добавляли HCl (25 мл, 2М в простом эфире), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Твердый продукт отфильтровывали, высушивали и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Соединение 128С

транс-трет-бутил-4-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)циклогексилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя морфолин Соединением 128В в процедуре для Соединения 39А.

Соединение 128D

транс-4-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)циклогексанамиин-трис(2,2,2-трифторацетат)

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 39А Соединением 128С в процедуре для Соединения 39В.

Соединение 128Е

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-нитро-4-{[4-(4-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперазин-1-ил)циклогексил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 100В Соединением 128D в процедуре для Соединения 100С.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,07 (с, 1Н), 9,28-9,32 (м, 1Н), 8,44 (т, 1Н), 8,34-8,39 (м, 2Н), 8,10-8,14 (м, 1Н), 7,66-7,69 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,92 (т, 1Н), 6,73-6,77 (м, 1Н), 6,52-6,55 (м, 1Н), 6,49-6,52 (м, 1Н), 3,99-4,06 (м, 2Н), 3,29-3,36 (м, 2Н), 3,03-3,09 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,62 (с, 8Н), 2,24-2,29 (м, 3Н), 2,10-2,16 (м, 5Н), 2,05 (с, 2Н), 1,97 (с, 2Н), 1,92 (с, 2Н), 1,70 (д, 2Н), 1,57 (тд, 2Н), 1,34-1,43 (м, 4Н), 1,20-1,30 (м, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Соединение 129

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пиперидин-4-ил}метокси)-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 129А

(1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пиперидин-4-ил)метанол

Суспензию пиперидин-4-илметанола (0,250 г), триацетоксиборгидрида натрия (0,690 г) и 1,3-дифторпропан-2-она (0,245 г) перемешивали вместе в дихлорметане. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (GraceResolv 12 г) с элюированием с градиентом от 0,75% до 3% метанола/дихлорметан давала целевое соединение.

## Соединение 129В

4-((1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

К раствору (1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пиперидин-4-ил)метанола (0,068 г) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли гидрид натрия (0,056 г), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. 4-Фтор-3-нитробензолсульфонамид (0,077 г) добавляли в одной части, и перемешивание продолжали в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Водный слой подщелачивали до pH~8 и экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

## Соединение 129С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-({1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пиперидин-4-ил}метокси)-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 129В и Соединение 1Е Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,67 (с, 1H), 11,47-10,98 (м, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,03 (д, 2H), 7,50 (дд, 3H), 7,36 (т, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (д, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,62 (дд, 4H), 4,06 (д, 2H), 3,18-2,71 (м, 11H), 2,20 (д, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,73 (д, 3H), 1,35 (д, 4H), 0,92 (с, 6H).

## Соединение 130

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-{{(3R)-1-тетрагидро-2H-пиран-4-илпирролидин-3-ил}амино}фенил]сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 130А

(R)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид дигидро-2H-пиран-4(3H)-оном и пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат (R)-пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбаматом в процедуре для Соединения 1А.

## Соединение 130В

(R)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-3-амин

Раствор Соединения 130А (550 мг) в дихлорметане (25 мл) охлаждали в ванне со льдом в атмосфере азота. Добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (8,333 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Продукт получали концентрацией и высушиванием под вакуумом.

## Соединение 130С

(R)-3-нитро-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-3-иламино)

бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин Соединением 130В в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 130D

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[ (3-нитро-4-{[(3R)-1-тетрагидро-2H-пиран-4-илпирролидин-3-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

К раствору Соединения 3J (90 мг), Соединения 130С (64,2 мг), триэтиламина (0,077 мл), N,N-диметилпиридин-4-амина (38,5 мг) в смеси дихлорметана (5 мл) и N,N-  
10 диметилформамида (0,5 мл) добавляли N<sup>1</sup>-((этилимино)метил)-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-диметилпропан-1,3-диамин, соляную кислоту (60,4 мг), и смесь перемешивали 18 часов. Ее концентрировали под высоким вакуумом, и сырой продукт очищали хроматографией с обращенной фазой с буфером ацетат аммония/ацетонитрил.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,03 (с, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,37 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,65-7,67 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,88 (д, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,98 (д, 2H), 3,35 (т, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,73-2,80 (м, 4H), 2,68-2,72 (м, 1H), 2,36 (кв, 1H), 2,11-2,30 (м, 9H), 1,97 (м, 2H), 1,62-1,71 (м, 3H), 1,48-1,58 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

20 Соединение 131

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[ (4-{[(3R)-1-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 131А

25 (3R)-1-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат  
Целевое соединение получали, заменяя 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 2,2-диметилдигидро-2H-пиран-4(3H)-оном и пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат (R)-пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбаматом в процедуре для Соединения 1А.

Соединение 131В

30 (3R)-1-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-3-амин

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130А Соединением 131А в процедуре для Соединения 130В.

Соединение 131С

35 4-((3R)-1-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин Соединением 131В в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 131D

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[ (4-{[(3R)-1-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 131С в процедуре для Соединения 130D.

45 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,03 (д, 1H), 9,28 (м, 1H), 8,61 (м, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,64-7,68 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,89 (м, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,54 (м, 1H), 6,49 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,71-2,82 (м, 5H), 2,37-2,44 (м, 2H), 2,19-2,29 (м, 3H), 2,14 (м, 5H), 1,97 (с, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 1,32-1,49 (м, 4H), 1,28 (д, 3H), 1,20 (с, 3H), 0,94 (с, 6H).

## Соединение 132

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-нитро-4-{[(3S)-1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпирролидин-3-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## 5 Соединение 132А

(S)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-оном и пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат (S)-пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбаматом в процедуре для Соединения 1А.

## 10 Соединение 132В

(S)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирролидин-3-амин

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130А Соединением 132А в процедуре для Соединения 130В.

## Соединение 132С

## 15 (S)-3-нитро-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирролидин-3-иламино)

бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин Соединением 132В в процедуре для Соединения 1F.

## Соединение 132D

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-нитро-4-{[(3S)-1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпирролидин-3-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 132С в процедуре для Соединения 130D.

25 <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,04 (м, 1Н), 9,27 (д, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,37 (дд, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,64-7,68 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,88 (д, 1Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,54 (м, 1Н), 6,49 (м, 1Н), 4,06 (м, 1Н), 3,98 (д, 2Н), 3,36 (т, 2Н), 3,07 (м, 4Н), 2,68-2,80 (м, 5Н), 2,36 (м, 1Н), 2,09-2,29 (м, 9Н), 1,97 (с, 2Н), 1,62-1,72 (м, 3Н), 1,48-1,60 (м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

## 30 Соединение 133

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## 35 Соединение 133А

(3S)-1-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 2,2-диметилдигидро-2Н-пиран-4(3Н)-оном и пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат (S)-пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбаматом в процедуре для Соединения 1А.

## 40 Соединение 133В

(3S)-1-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирролидин-3-амин

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130А Соединением 133А в процедуре для Соединения 130В.

## Соединение 133С

## 45 4-(3S)-(1-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирролидин-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин Соединением 133В в процедуре для Соединения 1F.

## Соединение 133D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(3S)-1-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

5 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 133С в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,03 (д, 1H), 9,28 (м, 1H), 8,61 (м, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,64-7,68 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,89 (м, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,54 (м, 1H), 6,49 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,71-2,82 (м, 5H), 2,37-2,44 (м, 2H), 2,19-2,29 (м, 3H), 2,14 (м, 5H), 1,97 (с, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 1,33-1,48 (м, 4H), 1,28 (д, 3H), 1,20 (с, 3H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 134

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(4-метилморфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

15 Соединение 134А

4-(морфолин-2-илметиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Раствор Соединения 113А (0,8 г) в дихлорметане (10 мл) и трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворители  
20 выпаривали, и остаток растирали с простым диэтиловым эфиром. Полученное твердое вещество растворяли в 5%-ом водном растворе карбоната натрия (20 мл). Раствор концентрировали досуха, и полученное твердое вещество растирали несколько раз с раствором 10%-ого метанола в дихлорметане. Выпаривание органических растворителей давало целевое соединение.

25 Соединение 134В

4-((4-метилморфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

К раствору Соединения 134А (158 мг) в безводном N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли карбонат натрия (64 мг) и метилйодид (78 мг). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, смесь упаривали досуха. Сырой продукт  
30 затем абсорбировали на силикагеле (6 г) и очищали на колонке с силикагелем с элюированием 10%-ым метанолом в дихлорметане, получая целевое соединение.

Соединение 134С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(4-метилморфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

35 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 134В в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (с, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,87 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,32 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H),  
40 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,86 (д, 1H), 3,67 (дт, 1H), 3,49-3,39 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 3,71 (м, 1H), 2,49 (д, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,14 (м, 4H), 2,03 (дт, 1H), 1,97 (с, 2H), 1,90 (т, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 135

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(4-(2-метоксиэтил)морфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

45 Соединение 135А

4-((4-(2-метоксиэтил)морфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя метилйодид 2-метоксиэтилбромидом в процедуре для Соединения 134В.

#### Соединение 135В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{  
5 [4-({[4-(2-метоксиэтил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 135А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 12,98 (с, 1Н), 9,26 (д, 1Н), 8,88 (т, 1Н), 8,43 (д, 1Н),  
10 8,32 (дд, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,66 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,91 (д, 1Н), 6,75 (дд, 1Н),  
6,54 (д, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 3,93 (м, 1Н), 3,87 (д, 1Н), 3,70 (дт, 1Н), 3,51 (т, 2Н), 3,48-3,38 (м,  
2Н), 3,27 (с, 3Н), 3,07 (м, 4Н), 2,95 (д, 1Н), 2,77 (с, 2Н), 2,70 (м, 1Н), 2,57 (т, 2Н), 2,27-2,07  
(м, 8Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

#### Соединение 136

15 N-[(4-{{(4-ацетилморфолин-2-ил)метил}амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{{2-  
(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил}метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло  
[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 136А

20 4-((4-ацетилморфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя метилйодид уксусным ангидридом в процедуре для Соединения 134В.

#### Соединение 136В

25 N-[(4-{{(4-ацетилморфолин-2-ил)метил}амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{{2-  
(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил}метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло  
[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 136А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,00 (с, 1Н), 9,26 (с, 1Н), 8,85 (с, 1Н), 8,43 (д, 1Н),  
30 8,32 (дд, 1Н), 8,10 (д, 1Н), 7,65 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,91 (дд, 1Н), 6,75 (дд,  
1Н), 6,54 (с, 1Н), 6,48 (с, 1Н), 4,73 (дд, 1Н), 3,93-3,65 (м, 2Н), 3,60-3,40 (м, 4Н), 3,12 (м, 1Н),  
3,07 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,70 (м, 1Н), 2,57 (т, 2Н), 2,14 (с, 3Н), 2,27-2,07 (м, 4Н), 1,97 (с,  
2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

#### Соединение 137

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[  
(4-{[транс-4-(фторметил)-1-оксетан-3-илпирролидин-3-ил]метокси}-3-нитрофенил)  
сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 137А

4-фторэтилбут-2-еноат

40 2-Фторэтилацетат (21,0 г) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 мл) при -78°С обрабатывали по каплям в  
течение 45 минут 1,0 М раствором гидроксида диизобутилалюминия в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 мл),  
поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°С. Перемешивание продолжали при  
-78°С в течение 30 минут, и затем добавляли в одной части (карбэтоксиметилен)  
45 трифенилфосфоран (70,0 г). Реакционной смеси давали медленно достигнуть комнатной  
температуры, перемешивая в течение ночи. Затем ее гасили метанолом, фильтровали  
и концентрировали, получая продукт как смесь изомеров (E/Z=3:1).

#### Соединение 137В

транс-1-бензил-4-(фторметил)пирролидин-3-этилкарбоксилат

Смесь N-бензил-1-метокси-N-((триметилсилил)метил)метанамина (4,5 г) и Соединения 137А (2,5 г) в дихлорметане (50 мл) охлаждали до 0°C, обрабатывали по каплям трифторуксусной кислотой (0,15 мл), перемешивали в течение 4 часов при 0°C и нейтрализовали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь выливали в

5 делительную воронку, и слои разделяли. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали и хроматографировали на силикагеле со смесью 0-20% этилацетата в гексанах в качестве элюента, получая как цис, так и транс изомеры продукта. Только транс диастереомеры использовали на

10 Соединение 137С

транс-4-(фторметил)пирролидин-3-этилкарбоксилат

Соединение 137В (0,83 г) в этаноле (9 мл) обрабатывали 10%-ым Pd/C (0,208 г) и формиатом аммония (1,97 г), нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 часов, концентрировали, растворяли в дихлорметане, фильтровали через слой целита, промывая

15 дихлорметаном, и концентрировали, получая продукт.

Соединение 137D

транс-1-бензил-3-этил-4-(фторметил)пирролидин-1,3-дикарбоксилат

Соединение 137С (0,44 г) в диоксане (4 мл) и воде (4 мл) при 0°C обрабатывали

20 последовательно Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,89 г) и бензилхлорформиатом (0,48 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов и затем медленно давали нагреться до комнатной температуры за 1,5 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали и хроматографировали на силикагеле со смесью 10-25% этилацетата

25 в гексанах в качестве элюента, получая продукт.

Соединение 137E

транс-1-(бензилоксикарбонил)-4-(фторметил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 15G Соединением 137D в процедуре для Соединения 15H.

Соединение 137F

транс-3-(фторметил)-4-(гидроксиметил)пирролидин-1-бензилкарбоксилат

Соединение 137E (0,563 г) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C обрабатывали по

35 каплям 1M раствором гидроксида бора в тетрагидрофуране (4 мл), перемешивали в течение 3 часов и затем медленно гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали, получая продукт.

Соединение 137G

транс-3-(фторметил)-4-((2-нитро-4-сульфамоилфеноксид)метил)пирролидин-1-бензилкарбоксилат

40 Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол Соединением 137F в процедуре для Соединения 24A.

Соединение 137H

транс-4-((4-(фторметил)пирролидин-3-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Соединение 137G (0,232 г) в уксусной кислоте (2,5 мл) обрабатывали

45 бромистоводородной кислотой (33 вес.% в уксусной кислоте) (0,875 мл) при температуре окружающей среды, перемешивали в течение 1 часа и концентрировали. Продукт выделяли в виде свободного основания с использованием колонки MEGA BE-SCX с 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/метанол в качестве элюента для бромистоводородной кислоты и уксусной

кислоты. Продукт высвобождали с колонки с использованием 10% (7М аммиака в метаноле) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента.

Соединение 137I

5 транс-4-((4-(фторметил)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат Соединением 137H и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 3-оксетаноном в процедуре для Соединения 1A.

Соединение 137J

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[транс-4-(фторметил)-1-оксетан-3-илпирролидин-3-ил]метокси}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 137I в процедуре для Соединения 11D.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,67 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,51 (м, 3H), 7,37 (м, 3H), 7,04 (м, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,45 (м, 6H), 4,21 (д, 2H), 3,62 (м, 1H), 3,08 (м, 4H), 2,72 (м, 5H), 2,31 (м, 9H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 138

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 138A

25 (4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метилметансульфонат

Смесь Соединения 37C (1,4 г), метансульфонилхлорида (1,054 мл), триэтиламина (2,99 мл) и 4-диметиламинопиридина (0,051 г) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 часов, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с элюированием 30%-ым этилацетатом в гексанах, получая продукт.

Соединение 138B

2-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион

35 Смесь Соединения 138A (1,8 г) и фталимида калия (2,356 г) в N,N-диметилформамиде (30 мл) нагревали при 150°C в течение ночи, разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с элюированием 30%-ым этилацетатом в гексанах, получая продукт.

Соединение 138C

(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин

40 Смесь Соединения 138B (1,4 г) и гидразина (1,548 мл) в этаноле (40 мл) нагревали при 70°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, суспендировали с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл), и твердое вещество удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали и хроматографировали на силикагеле с элюированием смесью 100:5:1 этилацетат/метанол/ $\text{NH}_4\text{OH}$ , получая продукт.

Соединение 138D

4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Смесь 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (0,44 г), Соединения 138C (0,266 г) и триэтиламина (1,11 мл) в тетрагидрофуране (10 мл) нагревали при 70°C в течение ночи,



разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с элюированием 50%-ым этилацетатом в гексанах, получая продукт.

Соединение 138E

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{{(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил}амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 138D в процедуре для Соединения 11D.

10 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 8,62 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,48-7,54 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,24 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,70-3,77 (м, 4H), 3,50-3,55 (м, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,14-2,20 (м, 6H), 1,76-1,84 (м, 4H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

15 Соединение 139

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{{3-нитро-4-[(1-оксетан-3-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 139А

20 4-(4-(N-(2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)сульфамоил)-2-нитрофениламино)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 53В, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин трет-бутиловым эфиром 4-амино-пиперидин-1-карбоновой кислоты.

25 Соединение 139В

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-(пиперидин-4-иламино)фенил)сульфонил)бензамид

30 К охлажденному (0°C) раствору Соединения 139А (960 мг) в дихлорметане (10 мл) добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (5 мл). Смесь перемешивали при температуре в течение 3 часов. Затем смесь концентрировали под вакуумом, и остаток растворяли в дихлорметане (200 мл) и промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. После высушивания над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, смесь фильтровали, и выпаривание растворителя из фильтрата давало целевое соединение.

35 Соединение 139С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{{3-нитро-4-[(1-оксетан-3-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

40 К раствору Соединения 139В (120 мг) в тетрагидрофуране (3 мл) и уксусной кислоте (1 мл) добавляли оксетан-3-он (50,8 мг) и МР-цианоборгидрид (2,15 ммоль/г, 150 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток загружали на картридж с силикагелем и элюировали 5-10% 7н. NH<sub>3</sub> в метаноле в дихлорметане, получая целевое соединение.

45 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,62 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,48 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,36 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,54 (т, 2H), 4,43 (т, 2H), 3,66 (м, 1H), 3,44 (м, 3H), 3,04 (м, 5H), 2,73 (с, 2H),

2,61 (м, 2H), 2,12 (м, 1H), 1,61 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (м, 6H).

Соединение 140

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(  
 {4-[(1-циклобутилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло  
 5 [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 139С, заменяя оксетан-3-он циклобутаном.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,58 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,12 (д, 1H),  
 10 7,97 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,36 (м, 3H), 7,02 (м, 3H), 6,64 (дд, 1H),  
 6,33 (м, 1H), 6,22 (д, 1H), 3,74 (м, 1H), 2,97 (м, 6H), 2,73 (с, 3H), 2,15 (м, 15H), 1,67 (м, 4H),  
 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 141

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[  
 15 (4-{[1-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)  
 сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 139С, заменяя оксетан-3-он 2,2-диметилтетрагидропиран-4-оном.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,15 (м, 1H),  
 20 7,99 (д, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,47 (м, 3H), 7,34 (м, 3H), 7,05 (м, 3H), 6,65 (м, 2H),  
 6,35 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,56 (д, 3H), 3,89 (м, 3H), 3,67 (м, 6H), 3,45 (м, 2H), 3,04 (м, 3H),  
 2,75 (м, 3H), 2,14 (м, 3H), 1,71 (м, 5H), 1,16 (с, 9H).

Соединение 142

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[  
 25 (4-{[(3S)-1-циклопропилпирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-  
 пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 142А

(S)-1-циклопропилпирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат

(S)-пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат (415 мг), (1-этоксициклопропокси)  
 30 триметилсилан (1,8 мл) и молекулярные сита (500 мг) объединяли в метаноле (4,5 мл).  
 Добавляли уксусную кислоту (1,3 мл), затем цианоборгидрид натрия (420 мг).  
 Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов.

Нерастворимый материал отфильтровывали, и реакционную смесь подщелачивали до  
 рН 14 добавлением 6M водного раствора NaOH. Раствор экстрагировали три раза  
 35 простым диэтиловым эфиром, и объединенные экстракты высушивали над MgSO<sub>4</sub>,  
 фильтровали и концентрировали, получая масло, которое очищали флэш-  
 хроматографией, элюируя сначала 100%-ым дихлорметаном, затем 5% метанолом/  
 дихлорметан и 10% метанолом/дихлорметан.

Соединение 142В

(S)-1-циклопропилпирролидин-3-амин

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1А Соединением 142А в процедуре  
 для Соединения 1В.

Соединение 142С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[  
 45 (4-{[(3S)-1-циклопропилпирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-  
 пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин Соединением  
 142В в процедуре для Соединения 53В.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (с, 1H), 8,51 (м, 2H), 8,30 (м, 1H), 8,00 (ушир.с, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,97 (ушир.с, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,36 (м, 1H), 6,21 (м, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,00 (м, 5H), 2,74 (м, 3H), 2,64 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,78 (ушир.с, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 1,23 (м, 1H), 0,92 (с, 6H), 0,39 (м, 4H).

Соединение 143

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(1-тетрагидрофуран-3-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 139С, заменяя оксетан-3-он 3-оксотетрагидрофураном.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (с, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,21 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,34 (м, 3H), 7,05 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,29 (м, 3H), 3,73 (м, 6H), 3,09 (м, 4H), 2,76 (м, 2H), 2,05 (м, 8H), 1,68 (м, 2H), 1,37 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 144

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(3R)-1-циклопропилпирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 144А

(R)-1-циклопропилпирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя (S)-пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат (R)-пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбаматом в процедуре для Соединения 142А.

Соединение 144В

(R)-1-циклопропилпирролидин-3-амин

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1А Соединением 144А в процедуре для Соединения 1В.

Соединение 144С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(3R)-1-циклопропилпирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин Соединением 144В в процедуре для Соединения 53В.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1H), 8,53 (д, 2H), 8,32 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,03 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,21 (м, 1H), 3,00 (м, 5H), 2,74 (м, 3H), 2,64 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,74 (ушир.с, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 1,23 (м, 1H), 0,92 (с, 6H), 0,39 (м, 4H).

Соединение 145

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-нитро-4-({[(3S)-1-тетрагидро-2H-пиран-4-илпирролидин-3-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 145А

(S)-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-3-ил)метил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат (R)-пирролидин-3-илметил-трет-бутилкарбаматом и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид дигидро-2H-пиран-4(3H)-оном в процедуре для Соединения 1А.

## Соединение 145В

(S)-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирролидин-3-ил)метанамин

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1А Соединением 145А в процедуре для Соединения 1В.

## 5 Соединение 145С

(S)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирролидин-3-ил)метиламино)фенилсульфонил)бензамид

10 Целевое соединение получали, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин Соединением 145В в процедуре для Соединения 53В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,58 (с, 1Н), 8,61 (ушир.с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,96 (д, 1Н), 7,72 (м, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,45 (т, 1Н), 7,37 (ушир.с, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04 (м, 2Н), 6,94 (м, 1Н), 6,64 (дд, 1Н), 6,34 (м, 1Н), 6,22 (д, 1Н), 3,89 (м, 2Н), 3,38 (м, 4Н), 3,27 (м, 4Н), 3,02 (м, 5Н), 2,73 (с, 2Н), 2,61 (м, 1Н), 2,18 (м, 6Н), 2,05 (м, 1Н), 1,95 (м, 2Н), 1,85 (м, 2Н), 1,64 (м, 1Н), 1,50 (м, 2Н), 1,38 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

## Соединение 146

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

20 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 120В, используя 3-амино-2,2-диметилпропан-1-ол вместо Соединения 120А.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1Н), 11,35 (с, 1Н), 8,96 (т, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,46-7,56 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,10 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 5,10 (т, 1Н), 3,29 (д, 1Н), 3,24 (д, 1Н), 3,07 (с, 4Н), 2,75 (с, 2Н), 2,17 (д, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (д, 12Н).

## Соединение 147

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-([1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил]метил)амино)-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## 30 Соединение 147А

(1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил-трет-бутилкарбамат

35 Пиперидин-3-илметил-трет-бутилкарбамат (500 мг) растворяли в безводном дихлорметане (10 мл) и добавляли метансульфонилхлорид (0,181 мл) с последующим добавлением триэтиламина (1,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органический растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 0-70% этилацетата в гексане, получая целевое соединение.

## Соединение 147В

## 40 (1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)метанамин

Соединение 147А (400 мг) суспендировали в 4н. HCl в диоксане (10 мл), с последующим добавлением безводного метанола (1 мл). Прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Органический растворитель удаляли под вакуумом. Твердый остаток использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

## 45 Соединение 147С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-([1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил]метил)амино)-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 53А (50 мг), Соединение 147В (26 мг) и триэтиламин (0,088 мл) растворяли в безводном диоксане (1 мл) и N,N-диметилформамиде (0,2 мл). Реакционную ампулу нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 130°C в течение 25 минут. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой на колонке С18, используя градиент 20-80% ацетонитрила/0,1% трифторуксусной кислоты в воде, получая целевое соединение в форме трифторацетатной соли. Соль трифторуксусной кислоты растворяли в дихлорметане (6 мл) и промывали 50%-ым водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой высушивали над безводным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, получая целевое соединение.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (с, 1H), 8,56 (м, 2H), 8,03 (д, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,12 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,84 (с, 3H), 2,75 (м, 2H), 2,75 (м, 4H), 2,58 (м, 1H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 3H), 1,76 (м, 2H), 1,52 (м, 1H), 1,37 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 148

N-[(4-[(1-ацетилпиперидин-3-ил)метил]амино)-3-нитрофенил]сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 148А

(1-ацетилпиперидин-3-ил)метил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя метансульфонилхлорид ацетилхлоридом в процедуре для Соединения 147А.

Соединение 148В

1-(3-(аминометил)пиперидин-1-ил)этанол

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 147А Соединением 148А в процедуре для Соединения 147В.

Соединение 148С

N-[(4-[(1-ацетилпиперидин-3-ил)метил]амино)-3-нитрофенил]сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 147В Соединением 148В в процедуре для Соединения 147С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1H), 8,56 (м, 2H), 8,03 (д, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,12 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,37 (м, 2H), 3,24 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,89 (м, 1H), 2,71 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,96 (с, 3H), 1,80 (м, 4H), 1,38 (т, 2H), 1,27 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 149

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-[(3R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил]амино]-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 149А

(R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя пиперидин-3-илметил-трет-бутилкарбамат (R)-пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбаматом в процедуре для Соединения 147А.

Соединение 149В

(R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-амин

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 147А Соединением 149А в процедуре для Соединения 147В.

## Соединение 149С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(3R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

5 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 147В Соединением 149В в процедуре для Соединения 147С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,33 (д, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,41 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,39 (м, 3H), 3,06 (м, 4H), 2,97 (с, 3H), 2,76 (м, 2H), 2,27 (м, 8H), 1,93 (м, 2H), 1,54 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

## Соединение 150

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-3,3-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 150А

2-гидрокси-3,3-диметилциклогекс-1-енэтилкарбоксилат

В круглодонную колбу на 500 мл добавляли диизопропиламин (3,5 мл) в простом эфире (200 мл). После охлаждения до -30°C медленно добавляли бутиллитий (16 мл) (1,6М в гексане). После перемешивания в течение 30 минут, температуру понижали до -5°C. Медленно добавляли 2,2-диметилциклогексанон (3 г). Смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1 часа. После охлаждения до -5°C добавляли гексаметилфосфорамид (8 мл) и этилкарбонатионат (2,5 мл). После перемешивания при -5°C в течение 20 минут и нагревания до комнатной температуры, реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Смесь выливали в холодную воду, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали простым эфиром (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (3×20 мл). После высушивания над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 0-10% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

## Соединение 150В

3,3-диметил-2-(трифторметилсульфонилокси)циклогекс-1-енэтилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 101А Соединением 150А в процедуре для Соединения 101В.

## Соединение 150С

2-(4-хлорфенил)-3,3-диметилциклогекс-1-енэтилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 101В Соединением 150В в процедуре для Соединения 101С.

## Соединение 150D

(2-(4-хлорфенил)-3,3-диметилциклогекс-1-енил)метанол

В круглодонную колбу на 200 мл добавляли Соединение 150С (0,97 г) и боргидрид лития (0,47 г) в простом эфире (20 мл), получая суспензию. Медленно добавляли метанол (2,2 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали и добавляли метанол, чтобы остановить реакцию. Затем добавляли 1н. водный раствор HCl до pH<7, и простой эфир (3×30 мл) использовали, чтобы экстрагировать продукт. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Сырой материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 0-25% этилацетата в гексанах, получая

целевое соединение.

Соединение 150E

2-(4-хлорфенил)-3,3-диметилциклогекс-1-енкарбальдегид

В круглодонную колбу на 100 мл добавляли Соединение 150D (0,3 г) и перйодинан  
 5 Десса-Мартина (0,6 г) в дихлорметане (10 мл), получая суспензию. Смесь перемешивали  
 при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрации, смесь промывали  
 насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×20 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  
 фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на  
 силикагеле с использованием 0-25% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

10 Соединение 150F

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-3,3-диметилциклогекс-  
 1-енил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

Целевое соединение получали, заменяя 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид  
 Соединением 150E и пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат Соединением 15F в процедуре  
 15 для Соединения 1A.

Соединение 150G

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-3,3-диметилциклогекс-  
 1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 101E Соединением 150F в  
 20 процедуре для Соединения 101F.

Соединение 150H

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-3,3-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(  
 {3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло  
 [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3J Соединением 150G и  
 25 Соединение 11B Соединением 1F в процедуре для Соединения 11D.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,50 (с, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,32 (м, 1H),  
 7,91 (д, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,40 (т, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 6,94 (д, 2H), 6,79 (д, 1H),  
 30 6,60 (м, 1H), 6,29 (м, 1H), 6,24 (д, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,25 (м, 4H), 2,98 (м, 4H), 2,42 (с, 2H),  
 2,14 (м, 6H), 1,60 (м, 6H), 1,25 (м, 3H), 0,86 (с, 6H).

Соединение 151

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{  
 [4-({1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]азетидин-3-ил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-  
 35 (1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 151A

1-(1,3-дифторпропан-2-ил)азетидин-3-амин

К раствору азетидин-3-ил-трет-бутилкарбамата (0,256 г) и 1,3-дифторпропан-2-она  
 (0,154 г) в дихлорметане (2 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,473 г), и  
 40 реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 часов  
 реакцию смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и экстрагировали  
 в дихлорметан (25 мл). Органический слой высушивали и концентрировали.

Хроматография на силикагеле (GraceResolv 12 г) с элюированием с градиентом от 0,5%  
 до 3,5% метанола/дихлорметан с последующей обработкой  $\text{HCl}$  (4,0M в диоксане, 3 мл)  
 45 и метанолом (0,5 мл) в течение 2 часов давала после концентрации целевое соединение.

Соединение 151B

4-(1-(1,3-дифторпропан-2-ил)азетидин-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

К суспензии 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида (0,225 г) и 1-(1,3-дифторпропан-2-

ил)азетидин-3-амин (0,193 г) в диоксане (5 мл) добавляли диизопропиламин (0,832 мл). Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком и затем нагревали до 100°C. После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь концентрировали и загружали на силикагель (GraceResolv 12 г), и элюировали с градиентом от 0,5% до 3,5% метанола/

5 дихлорметан, получая целевое соединение.

Соединение 151С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]азетидин-3-ил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

10 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 151В и Соединение 1Е Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1Н), 11,54-11,28 (м, 1Н), 8,54 (д, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,82 (д, 1Н), 7,48 (д, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,90 (д, 1Н), 6,67 (д, 1Н), 6,37 (с, 1Н), 6,20 (с, 1Н), 4,64-4,23 (м, 6Н), 3,81 (с, 2Н), 3,08 (с, 4Н), 2,75

15 (с, 3Н), 2,15 (с, 7Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (с, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 152

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

20 Соединение 152А

(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)метил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя пиперидин-3-илметил-трет-бутилкарбамат пирролидин-3-илметил-трет-бутилкарбаматом в процедуре для Соединения 147А.

Соединение 152В

25 (1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)метанамином

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 147А Соединением 152А в процедуре для Соединения 147В.

Соединение 152С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

30

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 147В Соединением 152В в процедуре для Соединения 147С.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,60 (с, 1Н), 8,49 (м, 2Н), 7,99 (с, 1Н), 7,73 (м, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 7,42 (м, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04 (м, 3Н), 6,65 (м, 1Н), 6,35 (с, 1Н), 6,22 (с, 1Н), 3,41 (м, 4Н), 3,22 (м, 2Н), 3,03 (м, 4Н), 2,89 (с, 3Н), 2,73 (м, 2Н), 2,59 (м, 1Н), 2,17 (м, 6Н), 2,00 (м, 4Н), 1,68 (м, 1Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

35

Соединение 153

N-[(4-({1-(1-ацетилпирролидин-3-ил)метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

40

Соединение 153А

(1-ацетилпирролидин-3-ил)метил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя пиперидин-3-илметил-трет-бутилкарбамат пирролидин-3-илметил-трет-бутилкарбаматом и метансульфонилхлорид ацетилхлоридом в процедуре для Соединения 147А.

45

Соединение 153В



1-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)этанон

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 147А Соединением 153А в процедуре для Соединения 147В.

Соединение 153С

5 N-[(4-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)метил]амино)-3-нитрофенил]сульфонил]-4-(4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 147В Соединением 153В в процедуре для Соединения 147С.

10 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1Н), 8,62 (м, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 8,03 (м, 1Н), 7,78 (д, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,35 (т, 2Н), 7,09 (с, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,37 (д, 1Н), 6,20 (с, 1Н), 3,56 (м, 1Н), 3,42 (м, 4Н), 3,43 (м, 4Н), 3,23 (м, 1Н), 3,07 (м, 4Н), 2,74 (м, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,93 (м, 5Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Соединение 154

15 N-[(4-[(3*R*)-1-ацетилпирролидин-3-ил]амино)-3-нитрофенил]сульфонил]-4-(4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 154А

20 (R)-1-ацетилпирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя пиперидин-3-илметил-трет-бутилкарбамат (R)-пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбаматом и метансульфонилхлорид ацетилхлоридом в процедуре для Соединения 147А.

Соединение 154В

25 (R)-1-(3-аминопирролидин-1-ил)этанон

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 147А Соединением 154А в процедуре для Соединения 147В.

Соединение 154С

30 N-[(4-[(3*R*)-1-ацетилпирролидин-3-ил]амино)-3-нитрофенил]сульфонил]-4-(4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 147В Соединением 154В в процедуре для Соединения 147.

35 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,61 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,17 (д, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,49 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,10 (м, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,35 (с, 1Н), 6,22 (с, 1Н), 4,34 (м, 1Н), 3,81 (м, 1Н), 3,58 (м, 1Н), 3,43 (м, 1Н), 3,05 (м, 4Н), 2,74 (с, 2Н), 2,19 (м, 9Н), 1,96 (м, 5Н), 1,38 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

Соединение 155

40 4-(4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил)-N-(4-[(3-метокси-2,2-диметилпропил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 120В, используя 3-метокси-2,2-диметилпропан-1-амин вместо Соединения 120А.

45 <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1Н), 11,32 (с, 1Н), 8,92 (т, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,46-7,55 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,08 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,36-6,42 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,25-3,30 (м, 5Н), 3,19 (с, 2Н), 3,07 (с, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,17 (д, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,96 (с, 6Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 156

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-гидроксициклопентил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 156А

5 4-(((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин (1R,3R)-3-гидроксициклопентил)метиламином в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 156В

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-гидроксициклопентил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 156А в процедуре для Соединения 130D.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, пиридин- $d_5$ )  $\delta$  13,05 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,62 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,32 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,85 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,49 (м, 1H), 4,60 (м, 1H), 3,19 (дд, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,26 (т, 2H), 2,20-2,07 (м, 6H), 2,00 (м, 1H), 1,97 (с, 2H), 1,90 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 1,34 (м, 1H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 157

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-гидроксициклопентил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 157А

25 4-(((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин (1S,3S)-3-гидроксициклопентил)метиламином в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 157В

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-гидроксициклопентил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 157А в процедуре для Соединения 130D.

35  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, пиридин- $d_5$ )  $\delta$  13,03 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,32 (дд, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,83 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,49 (м, 1H), 4,60 (м, 1H), 3,19 (дд, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,26 (т, 2H), 2,20-2,07 (м, 6H), 2,00 (м, 1H), 1,97 (с, 2H), 1,90 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 1,34 (м, 1H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 158

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-гидроксициклопентил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 158А

45 4-(((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин (1S,3R)-3-гидроксициклопентил)метиламином в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 158В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{

[4-({[(1S,3R)-3-гидроксициклопентил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 158А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 12,94 (с, 1H), 9,25 (д, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,27 (м, 2H), 7,66 (м, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,08 (д, 2H), 6,77 (дд, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,47 (м, 1H), 4,53 (м, 1H), 3,30 (м, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,78 (с, 2H), 2,27 (м, 3H), 2,19-2,10 (м, 5H), 1,98 (м, 3H), 1,85-1,66 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 159

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-гидроксициклопентил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 159А

4-(((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин (1R,3S)-3-гидроксициклопентил)метиламином в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 159В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-гидроксициклопентил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 158А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,02 (с, 1H), 9,28 (д, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,08 (д, 2H), 6,82 (дд, 1H), 6,74 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,53 (м, 1H), 3,34 (м, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,27 (м, 3H), 2,19-2,10 (м, 5H), 1,97 (м, 3H), 1,85-1,66 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 160

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-нитро-4-{[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин (S)-3-аминопиперидин-2-оном в процедуре для Соединения 53В.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (ушир.с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,95 (ушир.с, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,55-7,46 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,41 (м, 1H), 3,22 (м, 2H), 3,09 (ушир.с, 4H), 2,78 (ушир.с, 2H), 2,35-2,09 (м, 8H), 1,96 (ушир.с, 2H), 1,86 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 161

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]азетидин-3-ил}метил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 161А

3-((4-(N-(2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)сульфамоил)-2-нитрофениламино)метил)азетидин-1-трет-бутилкарбоксилат

Соединение 82 (305 мг), 3-(аминометил)азетидин-1-трет-бутилкарбоксилат (86 мг) и диизопропиламин (0,202 мл) в диоксане (3 мл) нагревали до 110°C. После перемешивания

в течение ночи, реакционную смесь концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris, 12 г) с элюированием с градиентом от 0,5% до 3% метанола/дихлорметан (поток=36 мл/мин) давала целевое соединение.

#### Соединение 161В

2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)-N-(4-(азетидин-3-илметиламино)-3-нитрофенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

К раствору Соединения 161А (0,257 г) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,211 мл). Через 30 минут добавляли дополнительные 0,2 мл трифторуксусной кислоты. Через 3 часа реакционную смесь концентрировали, получая целевое соединение.

#### Соединение 161С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]азетидин-3-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Раствор Соединения 161В (0,118 г), триацетоксиборгидрид натрия (0,035 г) и 1,3-дифторпропан-2-он (0,012 г) перемешивали вместе в дихлорметане (1 мл) в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и экстрагировали в дихлорметан (30 мл). Органический слой высушивали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 12 г) с элюированием с градиентом от 0,5% до 3,5% метанола/дихлорметан в течение 30 минут (поток=36 мл/мин) давала целевое соединение.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,67 (с, 1H), 11,47-11,21 (м, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,54-7,45 (м, 3H), 7,33 (с, 2H), 7,04 (д, 3H), 6,67 (д, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,43 (дт, 4H), 3,56 (т, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,12 (м, 6H), 2,74 (м, 3H), 2,17 (м, 7H), 1,95 (с, 2H), 1,39 (д, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Соединение 162

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-нитро-4-{[(1-оксетан-3-илазетидин-3-ил)метил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя 1,3-дифторпропан-2-он оксетан-3-оном в процедуре для Соединения 161С.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,66 (с, 1H), 11,51-11,03 (м, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,50 (дд, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 3H), 6,67 (д, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,43-4,35 (м, 2H), 3,82 (с, 1H), 3,59 (т, 2H), 3,44 (т, 2H), 3,20 (с, 2H), 3,06 (с, 4H), 2,73 (с, 3H), 2,18 (с, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,39 (д, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Соединение 163

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-нитро-4-{[(1-оксетан-3-илпиперидин-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 163А

4-((4-(N-(2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)сульфамоил)-2-нитрофениламино)метил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин 4-(аминометил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилатом в процедуре для Соединения 53В.

## Соединение 163В

2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-(пиперидин-4-илметиламино)фенилсульфонил)бензамид

5 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1А Соединением 163А в процедуре для Соединения 1В.

## Соединение 163С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{(3-нитро-4-{[(1-оксетан-3-илпиперидин-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

10 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 161В Соединением 163В и 1,3-дифторпропан-2-он оксетан-3-оном в процедуре для Соединения 161С.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1Н), 8,60 (т, 1Н), 8,54 (д, 1Н), 8,03 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,09 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,39 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,55 (т, 2Н), 4,46 (т, 2Н), 3,52 (ушир.с, 1Н), 3,28 (м, 2Н), 3,17 (д, 1Н), 3,06 (м, 4Н), 2,82 (м, 2Н), 2,74 (м, 2Н), 2,17 (м, 6Н), 1,95 (м, 3Н), 1,72 (м, 3Н), 1,38 (т, 2Н), 1,28 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

## Соединение 164

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{(4-{[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

20 Целевое соединение получали, заменяя (S)-пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат Соединением 163В в процедуре для Соединения 142А.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,96 (ушир.с, 1Н), 11,62 (ушир.с, 1Н), 8,50 (м, 2Н), 7,98 (д, 1Н), 7,72 (м, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,45 (м, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04 (м, 2Н), 6,94 (м, 1Н), 6,64 (дд, 1Н), 6,34 (м, 1Н), 6,22 (д, 1Н), 3,28 (м, 3Н), 3,04 (м, 5Н), 2,72 (с, 2Н), 2,64 (м, 1Н), 2,64 (м, 1Н), 2,36 (м, 1Н), 2,16 (м, 7Н), 1,95 (с, 2Н), 1,68 (м, 3Н), 1,38 (т, 2Н), 1,18 (м, 3Н), 0,94 (с, 6Н), 0,35 (м, 3Н).

## Соединение 165

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(2-фторэтил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 165А

4-((4-(2-фторэтил)морфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид  
Целевое соединение получали, заменяя метилйодид 2-фторэтилбромидом в процедуре для Соединения 134В.

## Соединение 165В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(2-фторэтил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

40 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 165А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (с, 1Н), 9,26 (д, 1Н), 8,87 (т, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,32 (дд, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,66 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,92 (д, 1Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 6,48 (дд, 1Н), 3,93 (м, 1Н), 4,63, 4,51 (дт, 2Н), 3,95-3,85 (м, 2Н), 3,68 (дт, 1Н), 3,43-3,37 (м, 2Н), 3,07 (м, 4Н), 2,92 (д, 1Н), 2,77 (с, 2Н), 2,65 (м, 2Н), 2,59 (м, 1Н), 2,26 (м, 2Н), 2,17-2,08 (м, 5Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

## Соединение 166

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(2,2-дифторэтил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## 5 Соединение 166А

4-((4-(2,2-дифторэтил)морфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя метилйодид 2,2-дифторэтилбромидом в процедуре для Соединения 134В.

## Соединение 166В

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(2,2-дифторэтил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 166А в процедуре для Соединения 130D.

15 <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,01 (с, 1Н), 9,26 (д, 1Н), 8,86 (т, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,34 (дд, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,66 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,93 (д, 1Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 6,31, 6,20, 6,09 (тт, 1Н), 3,90 (м, 1Н), 3,85 (д, 1Н), 3,67 (дт, 1Н), 3,49-3,30 (м, 2Н), 3,07 (м, 4Н), 2,84 (д, 1Н), 2,82-2,75 (м, 4Н), 2,69 (д, 1Н), 2,33 (дт, 1Н), 2,27-2,20 (м, 3Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

## 20 Соединение 167

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтор-1-оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## 25 Соединение 167А

4-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат Соединением 173А и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 3-оксетаном в процедуре для Соединения 1А.

## 30 Соединение 167В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтор-1-оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

35 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 167А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 8,09 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,52 (м, 4Н), 7,35 (д, 2Н), 7,05 (м, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,40 (дд, 1Н), 6,20 (с, 1Н), 4,57 (т, 2Н), 4,48 (м, 2Н), 4,38 (д, 2Н), 4,02 (м, 1Н), 3,63 (м, 2Н), 3,08 (м, 4Н), 2,74 (м, 4Н), 2,17 (м, 6Н), 1,88 (м, 6Н), 1,40 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

## 40 Соединение 168

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-([4-({[(2S)-4,4-дифтор-1-оксетан-3-ил]пирролидин-2-ил]метокси})-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 168А

45 (S)-4,4-дифторпирролидин-2-метилкарбоксилат

(S)-1-трет-бутил-2-метил-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилат (0,472 г) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (1,4 мл), перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов и концентрировали. Продукт выделяли в виде

свободного основания с использованием колонки MEGA BE-SCX с 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/метанол в качестве элюента для трифторуксусной кислоты. Продукт высвобождали с колонки с 5% (7М аммиака в метаноле) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента.

Соединение 168B

(S)-4,4-дифтор-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-2-метилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат Соединением 168А и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 3-оксетаноном в процедуре для Соединения 1А.

Соединение 168С

(S)-(4,4-дифтор-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-2-ил)метанол

Соединение 168В (0,180 г) в тетрагидрофуране (3 мл) обрабатывали последовательно раствором хлорида кальция (0,245 г) в этаноле (3 мл) и NaBH<sub>4</sub> (0,167 г) и затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 7 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с 50%-ым этилацетатом в гексанах в качестве элюента, получая продукт.

Соединение 168D

(S)-4-((4,4-дифтор-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-2-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол Соединением 168С в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 168E

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(2S)-4,4-дифтор-1-оксетан-3-илпирролидин-2-ил]метокси}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 168D в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,06 (м, 2H), 7,49 (м, 4H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,54 (м, 3H), 4,43 (т, 1H), 4,23 (м, 1H), 4,12 (м, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,12 (м, 7H), 2,58 (м, 1H), 2,29 (м, 7H), 1,97 (с, 2H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 169

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-{[(4-тетрагидро-2Н-пиран-4-илморфолин-3-ил)метил]амино}фенил]сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 169А

3-((4-(N-(2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)сульфамоил)-2-нитрофениламино)метил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 53В, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин 3-(аминометил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилатом.

Соединение 169В

2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-(морфолин-3-илметиламино)-3-нитрофенилсульфонил)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 139В, заменяя

Соединение 139А Соединением 169А.

Соединение 169С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-{[(4-тетрагидро-2Н-пиран-4-илморфолин-3-ил)метил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 139С, заменяя Соединение 139В и оксетан-3-он Соединением 169В и тетрагидропиран-4-оном, соответственно.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1Н), 8,77 (м, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 7,84 (дд, 1Н), 7,52 (м, 3Н), 7,34 (м, 2Н), 7,03 (м, 3Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,40 (дд, 1Н), 6,18 (д, 1Н), 3,86 (м, 2Н), 3,72 (м, 2Н), 3,11 (м, 6Н), 2,74 (м, 4Н), 2,20 (м, 6Н), 1,95 (м, 3Н), 1,51 (м, 7Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 170

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(4-циклобутилморфолин-3-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 139С, заменяя Соединение 139В и оксетан-3-он Соединением 169В и циклобутанолом.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,84 (дд, 1Н), 7,52 (м, 3Н), 7,34 (м, 3Н), 7,03 (м, 4Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,18 (д, 1Н), 3,47 (м, 3Н), 3,10 (м, 6Н), 2,72 (м, 6Н), 2,25 (м, 8Н), 1,95 (м, 4Н), 1,56 (м, 3Н), 1,38 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 171

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-{[(4-тетрагидрофуран-3-илморфолин-3-ил)метил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 139С, заменяя Соединение 139В и оксетан-3-он Соединением 169В и 3-оксотетрагидрофураном, соответственно.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,64 (с, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 8,53 (д, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,35 (д, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,98 (д, 1Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,37 (д, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,68 (м, 8Н), 3,05 (м, 6Н), 2,85 (м, 3Н), 2,73 (с, 2Н), 2,25 (м, 6Н), 1,91 (м, 3Н), 1,37 (м, 3Н), 0,95 (м, 6Н).

Соединение 172

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пиперидин-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат Соединением 163В и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 1,3-дифторпропан-2-оном в процедуре для Соединения 1А.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1Н), 11,40 (ушир.с, 1Н), 8,57 (м, 2Н), 8,03 (д, 1Н), 7,78 (д, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,07 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,38 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,63 (д, 2Н), 4,53 (д, 2Н), 3,28 (м, 2Н), 3,07 (м, 4Н), 2,89 (м, 2Н), 2,74 (м, 2Н), 2,40 (м, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,67 (м, 3Н), 1,38 (т, 2Н), 1,23 (м, 3Н), 0,94 (с, 6Н).

Соединение 173



4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-[(1-циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)метокси]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 173А

5 4-((4-фторпиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1А Соединением 126В в процедуре для Соединения 1В.

Соединение 173В

10 4-((1-циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

К Соединению 173А (0,24 г) в метаноле (3 мл) добавляли 3Å молекулярные сита (0,1 г), затем последовательно уксусную кислоту (0,31 мл), (1-этоксициклопропокси)триметилсилан (0,64 мл) и цианоборгидрид натрия (0,148 г). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь загружали на колонку с силикагелем. После высушивания колонку элюировали 15 смесью 100:2:0,2 этилацетат/метанол/ $\text{NH}_4\text{OH}$ , получая целевое соединение.

Соединение 173С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-[(1-циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)метокси]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

20 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 173В в процедуре для Соединения 11D.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,65 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,01 (м, 2H), 7,53 (д, 1H), 7,48-7,49 (м, 2H), 7,34-7,38 (м, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 25 6,21 (д, 1H), 4,32 (д, 2H), 3,70-3,77 (м, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,92 (с, 2H), 2,80 (с, 2H), 2,58 (с, 2H), 2,25 (с, 4H), 2,13-2,16 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H), 0,40-0,49 (м, 4H).

Соединение 174

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-[(4-метоксибензил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Суспензию Соединения 53А (120 мг), (4-метоксифенил)метанамина (31 мг) и основания Ханига (0,159 мл) в диметилсульфоксиде (2 мл) нагревали в течение 2 часов при 150°C в микроволновом реакторе Biotage Initiator. Реакционную смесь разбавляли метанолом (2 мл) и очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (С8, 30%-100%  $\text{CH}_3\text{CN}$ /вода/0,1% 35 трифторуксусной кислоты).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, пиридин- $d_5$ )  $\delta$  13,07 (с, 1H), 9,32 (д, 1H), 9,17 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,64-7,68 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,38 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,97-7,02 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,03- 40 3,09 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,10-2,17 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 175

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-нитро-4-{[3-(трифторметокси)бензил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя (4-метоксифенил)метанамином (3-трифторметоксифенил)метанамином в процедуре для Соединения 174.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, пиридин- $d_5$ )  $\delta$  13,06 (с, 1H), 9,38 (т, 1H), 9,31 (д, 1H), 8,42 (д, 1H),

8,28 (дд, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,65 (ддд, 2H), 7,41-7,46 (м, 3H), 7,36-7,40 (м, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,88 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,49 (д, 1H), 4,73 (д, 2H), 3,02-3,08 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,22-2,28 (м, 2H), 2,09-2,16 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 176

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(3-метоксибензил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя (4-метоксифенил)метанамином (3-метоксифенил)метанамином в процедуре для Соединения 174.

10 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,06 (с, 1H), 9,27-9,32 (м, 2H), 8,42 (д, 1H), 8,26 (дд, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,64-7,67 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,04-7,09 (м, 3H), 6,88-6,94 (м, 2H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,48-6,50 (м, 1H), 4,64 (д, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,03-3,09 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,10-2,18 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

15 Соединение 177

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[4-(дифторметокси)бензил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

20 Целевое соединение получали, заменяя (4-метоксифенил)метанамином (4-дифторметоксифенил)метанамином в процедуре для Соединения 174.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,06 (с, 1H), 9,32 (д, 1H), 9,28 (т, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,66 (т, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,87 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 4,64 (д, 2H), 3,03-3,10 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,11-2,17 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 178

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-иламино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

30 Целевое соединение получали, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин 1,4-диокса-спиро[4.5]дец-8-иламином в процедуре для Соединения 53В.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (ушир.с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,54-7,46 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,89 (с, 4H), 3,78 (м, 1H), 3,07 (ушир.с, 4H), 2,78 (ушир.с, 2H), 2,28-2,11 (м, 6H), 2,00-1,88 (м, 4H), 1,75-1,57 (м, 4H), 1,54-1,35 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 179

40 транс-N-[(4-{[4-(ацетиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 179А

транс-4-ацетамидоциклогексил-трет-бутилкарбамат

45 (транс)-4-Аминоциклогексил-трет-бутилкарбамат (1,500 г) и триэтиламин (2,93 мл, 2,125 г) добавляли к дихлорметану и перемешивали, пока (транс)-4-аминоциклогексил-трет-бутилкарбамат полностью не растворился. Медленно добавляли ацетилхлорид (0,577 г), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель удаляли, и остаток забирали в этилацетате, промывали буфером с рН, промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом натрия и

фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом.

Соединение 179В

N-(транс-4-аминоциклогексил)ацетамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1А Соединением 179А в процедуре  
5 для Соединения 1В.

Соединение 179С

транс-N-[(4-{[4-(ацетиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{  
[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло  
[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

10 Целевое соединение получали, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин Соединением  
179В в процедуре для Соединения 53В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (ушир.с, 1Н), 8,55 (д, 1Н), 8,20 (д,  
1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,82-7,76 (м, 2Н), 7,53-7,46 (м, 3Н), 7,35 (д, 2Н), 7,16 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н),  
15 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,57 (м, 2Н), 3,07 (ушир.с, 4Н), 2,75 (ушир.с, 2Н),  
2,28-2,10 (м, 6Н), 2,03-1,94 (м, 4Н), 1,83 (д, 2Н), 1,80 (с, 3Н), 1,55-1,24 (м, 6Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 180

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[  
4-{[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-  
20 пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 180А

(R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат

К раствору (R)-пирролидин-3-ил-трет-бутилакарбамата (500 мг) и 1,1-дифтор-2-  
йодэтана (618 мг) в N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляли N-этил-N-  
25 изопропилпропан-2-амин (1,403 мл), и смесь перемешивали при 70°C в течение 72 часов.  
Реакционную смесь концентрировали, и сырой продукт очищали на силикагеле с  
метанолом/дихлорметаном.

Соединение 180В

(R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-амин

30 К раствору Соединения 180А (525 мг) в смеси дихлорметана (3 мл) и метанола (4,0  
мл) добавляли хлорид водорода, 4М, в диоксане (5,24 мл), и реакционную смесь  
перемешивали в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали, и сырой  
материал забирали в дихлорметане, и растворитель выпаривали, затем забирали в  
простом эфире, и растворитель выпаривали и затем высушивали под высоким вакуумом.

Соединение 180С

(R)-4-(1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин  
Соединением 180В в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 180D

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[  
4-{[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-  
пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 180С в  
процедуре для Соединения 130D.

45 <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,02 (м, 1Н), 9,27 (д, 1Н), 8,55 (д, 1Н), 8,43 (д, 1Н),  
8,35 (дд, 1Н), 8,10 (д, 1Н), 7,64-7,68 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,83 (д, 1Н), 6,75 (дд,  
1Н), 6,54 (м, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 6,04-6,29 (м, 1Н), 4,06 (м, 1Н), 3,07 (м, 4Н), 2,83-2,95 (м, 4Н),  
2,74-2,82 (м, 3Н), 2,47 (м, 1Н), 2,09-2,30 (м, 8Н), 1,97 (с, 2Н), 1,67 (м, 1Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93

(с, 6H).

Соединение 181

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(3S)-1-(2-фторэтил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенилсульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 181A

(S)-1-(2-фторэтил)пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя 1,1-дифтор-2-йодэтан 1-фтор-2-йодэтаном и (R)-пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат (S)-пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбаматом в процедуре для Соединения 180A.

Соединение 181B

(S)-1-(2-фторэтил)пирролидин-3-амин

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 180A Соединением 181A в процедуре для Соединения 180B.

Соединение 181C

(S)-4-(1-(2-фторэтил)пирролидин-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин Соединением 181B в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 181D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(3S)-1-(2-фторэтил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенилсульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130C Соединением 181C в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (м, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,63-7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,82 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,60 (т, 1H), 4,51 (т, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,84 (м, 1H), 2,66-2,79 (м, 6H), 2,39 (кв, 1H), 2,20-2,29 (м, 3H), 2,15 (м, 5H), 1,97 (с, 2H), 1,66 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 182

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(3S)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенилсульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 182A

(S)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя (R)-пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат (S)-пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбаматом в процедуре для Соединения 180A.

Соединение 182B

(S)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-амин

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 180A Соединением 182A в процедуре для Соединения 180B.

Соединение 182C

(S)-4-(1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин Соединением 182B в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 182D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(3S)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенилсульфонил]-2-(1H-

пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 182С в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,02 (м, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,64-7,68 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,82 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (м, 1H), 6,48 (м, 1H), 6,04-6,29 (м, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,83-2,95 (м, 4H), 2,74-2,82 (м, 3H), 2,47 (м, 1H), 2,09-2,30 (м, 8H), 1,97 (с, 2H), 1,67 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 183

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(3R)-1-(2-фторэтил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 183А

(R)-1-(2-фторэтил)пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя 1,1-дифтор-2-йодэтан 1-фтор-2-йодэтаном в процедуре для Соединения 180А.

Соединение 183В

(R)-1-(2-фторэтил)пирролидин-3-амин

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 180А Соединением 183А в процедуре для Соединения 180В.

Соединение 183С

(R)-4-(1-(2-фторэтил)пирролидин-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин Соединением 183В в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 183D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(3R)-1-(2-фторэтил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 183С в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,00 (м, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,63-7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,83 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,60 (т, 1H), 4,50 (т, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,84 (м, 1H), 2,66-2,79 (м, 6H), 2,39 (кв, 1H), 2,19-2,28 (м, 3H), 2,14 (м, 5H), 1,97 (с, 2H), 1,66 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 184

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-{[(3S)-1-оксетан-3-илпирролидин-3-ил]метокси}фенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 184А

(S)-3-((2-нитро-4-сульфамоилфеноксид)метил)пирролидин-1-трет-бутилкарбоксилат

К раствору (S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-трет-бутилкарбоксилата (0,300 г) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,238 г). После перемешивания в течение 15 минут, добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (0,295 г), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 час реакционную смесь разделяли между водой (25 мл) и дихлорметаном (50 мл), и реакционную смесь гасили 1н. водным раствором HCl (5,96 мл). Органический слой отделяли, высушивали над

сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 12 г) с элюированием с градиентом от 0,2% до 2% метанола/дихлорметан в течение 30 минут (поток=36 мл/мин) давала целевое соединение.

#### Соединение 184В

5 (S)-3-нитро-4-((1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)метокси)бензолсульфонамид  
 К (S)-3-((2-нитро-4-сульфамойлфенокс)метил)пирролидин-1-трет-бутилкарбоксилату (0,433 г) добавляли хлорид водорода (4,0М в диоксане, 1,0 мл). После перемешивания в течение 1 часа, реакционную смесь концентрировали и разделяли между дихлорметаном (50 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Водный слой отделяли и  
 10 концентрировали. Остаток растирали с метанолом (100 мл), фильтровали и концентрировали, и обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,068 г) и циклобутанолом (0,078 г), и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном (50 мл) и водой (25 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10  
 15 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

#### Соединение 184С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[  
 (3-нитро-4-{[(3S)-1-оксетан-3-илпирролидин-3-ил]метокси}фенил)сульфонил]-2-(1H-  
 20 пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид  
 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 184В и Соединение 1E Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (с, 1H), 11,45-11,01 (м, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,98 (дд, 2H), 7,60-7,43 (м, 3H), 7,33 (т, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,74-6,59 (м, 1H), 6,37 (дд, 25 1H), 6,21 (д, 1H), 4,49 (тд, 2H), 4,33 (с, 1H), 4,13 (дд, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,44 (дд, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,74 (д, 6H), 2,19 (д, 6H), 1,98 (д, 2H), 1,74-1,52 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H)

#### Соединение 185

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-  
 {4-[(4-гидроксибензил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-  
 30 5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя (4-метоксифенил)метанамин (4-гидроксифенил) метанамином в процедуре для Соединения 174.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,06 (с, 1H), 11,67 (ушир.с, 1H), 9,32 (д, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,65-7,68 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,37-7,41 (м, 2H), 35 7,19 (с, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,93 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 4,54 (д, 2H), 3,02-3,09 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,22-2,29 (м, 2H), 2,10-2,17 (м, 4H), 1,97 (д, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

#### Соединение 186

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-  
 {4-[(3-гидроксибензил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-  
 40 5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя (4-метоксифенил)метанамин (3-гидроксифенил) метанамином в процедуре для Соединения 174.

45 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,06 (с, 1H), 11,67 (ушир.с, 1H), 9,27-9,32 (м, 2H), 8,43 (д, 1H), 8,20 (дд, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,66 (т, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,33 (т, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,13 (дд, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,98 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 4,64 (д, 2H), 3,02-3,09 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,22-2,28 (м, 2H), 2,09-2,16 (м, 4H), 1,97 (с, 2H),

1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 187

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-({[3-(дифторметокси)бензил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b] пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя (4-метоксифенил)метанамин (3-дифторметоксифенил)метанамином в процедуре для Соединения 174.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,06 (с, 1H), 9,34 (т, 1H), 9,30 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,26 (дд, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,66 (ддд, 2H), 7,40-7,45 (м, 3H), 7,36 (т, 1H), 7,27-7,30 (м, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,87 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 4,69 (д, 2H), 3,02-3,08 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,09-2,16 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 188

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-({[цис-3-морфолин-4-илциклопентил]метил}амино)-3-нитрофенил}сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 188А

цис-3-морфолиноциклопентанметилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 3-оксоциклопентанметилкарбоксилатом и пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат морфолином в процедуре для Соединения 1А.

Соединение 188В

цис-3-морфолиноциклопентил)метанол

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 101С Соединением 188А в процедуре для Соединения 101D.

Соединение 188С

4-((цис-3-морфолиноциклопентил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (1,4-диоксан-2-ил)метанол Соединением 188В в процедуре для Соединения 12А.

Соединение 188D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-({[цис-3-морфолин-4-илциклопентил]метил}амино)-3-нитрофенил}сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 188С в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,57 (с, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,34 (м, 3H), 7,16 (м, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,24 (д, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,62 (м, 4H), 3,03 (м, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,35 (м, 2H), 2,19 (м, 6H), 2,03 (м, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,51 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 189

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{{4-({[4-((метилсульфонил)амино)циклогексил]амино)-3-нитрофенил}сульфонил)}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 189А

трет-бутиловый эфир транс-(4-метансульфониламино-циклогексил)карбаминовой кислоты

Целевое соединение получали, заменяя ацетилхлорид метансульфонилхлоридом в

процедуре для Соединения 179А.

Соединение 189В

транс-N-(4-аминоциклогексил)метансульфонамид

5 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1А Соединением 189А в процедуре для Соединения 1В.

Соединение 189С

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({4-[(метилсульфонил)амино]циклогексил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

10 Целевое соединение получали, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин Соединением 189В в процедуре для Соединения 53В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,68 (ушир.с, 1Н), 8,55 (д, 1Н), 8,18 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,84 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,56-7,47 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,16 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,56 (м, 1Н), 3,17 (м, 1Н), 3,07 (ушир.с, 4Н), 2,93 (с, 3Н), 2,75 (ушир.с, 2Н), 2,28-2,10 (м, 6Н), 2,05-1,90 (м, 6Н), 1,55-1,32 (м, 6Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 190

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 190А

4-(1-циклопропилпиперидин-4-иламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

25 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 17А, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин 4-амино-1-циклопропилпиперидином.

Соединение 190В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

30 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 1G, заменяя Соединение 1E и Соединение 1F Соединением 3J и Соединением 190А, соответственно.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,91 (м, 1Н), 7,48 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,67 (м, 2Н), 6,38 (дд, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,64 (м, 1Н), 3,13 (м, 5Н), 2,73 (м, 5Н), 2,22 (м, 6Н), 1,92 (м, 5Н), 1,70 (м, 1Н), 1,41 (м, 5Н), 0,94 (с, 6Н), 0,41 (м, 4Н).

Соединение 191

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(1-оксетан-3-илпиперидин-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 191А

3-нитро-4-(пиперидин-4-илметокси)бензолсульфонамид

45 К раствору 4-(гидроксиметил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилата (0,300 г) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,223 г). После перемешивания в течение 15 минут, добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (0,276 г), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 час реакционную смесь разделяли между водой (25 мл) и дихлорметаном (50 мл), и реакционную смесь гасили 1н. водным раствором HCl (5,57 мл). Органический слой отделяли, высушивали над



сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Обработка HCl (4,0M в диоксане, 2 мл) и метанолом (2 мл) в течение 1 часа с последующими концентрацией, растиранием с дихлорметаном и фильтрацией давала целевое соединение.

Соединение 191B

5 3-нитро-4-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)бензолсульфонамид  
 К суспензии 3-нитро-4-(пиперидин-4-илметокси)бензолсульфонамида (0,100 г) и циклобутанона (0,030 г) в метаноле (1 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (0,027 г). После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и экстрагировали в дихлорметан (2×10 мл). Органический слой высушивали над  
 10 сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

Соединение 191C

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(1-оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

15 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 191B и Соединение 1E Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (с, 1H), 11,46-10,46 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,00 (д, 2H), 7,61-7,41 (м, 3H), 7,35 (д, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,66 (д, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,21  
 20 (с, 1H), 4,67-4,40 (м, 4H), 4,08 (д, 2H), 3,06 (с, 4H), 2,78 (с, 4H), 2,19 (м, 6H), 1,96 (с, 4H), 1,79 (м, 4H), 1,39 (с, 4H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 192

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-фтор-1-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3-нитрофенил}  
 25 сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 192A

4-((4-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

30 Смесь Соединения 173A (0,4 г), дигидро-2H-пиран-4(3H)-она (0,179 г), цианоборгидрида натрия (0,112 г) и уксусной кислоты (0,5 мл) в тетрагидрофуране (3 мл) перемешивали в течение ночи. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 100:5:0,5 этилацетат/метанол/NH<sub>4</sub>OH, получая желаемый продукт.

Соединение 192B

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-фтор-1-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3-нитрофенил}  
 сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 192A в процедуре для Соединения 11D.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,58 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,34-7,37 (м, 3H), 7,26 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,34 (дд, 1H), 6,23 (д, 1H), 4,34 (д, 2H), 3,93 (дд, 2H), 3,03 (с, 6H), 2,76 (с, 4H), 2,09-2,22 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,52-1,27 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 193

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-фтор-1-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 193A

4-((4-фтор-1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он дигидрофуран-3(2Н)-оном в процедуре для Соединения 192А.

5 Соединение 193В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-фтор-1-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}-3-нитрофенил}сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

10 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 193А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,63 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,99-8,00 (м, 2Н), 7,54 (д, 1Н), 7,46-7,48 (м, 2Н), 7,34-7,35 (м, 3Н), 7,05 (д, 2Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,37 (дд, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 4,34 (д, 2Н), 3,76-3,83 (м, 3Н), 3,62-3,65 (м, 2Н), 3,03 (с, 4Н), 2,79 (с, 4Н), 2,24 (с, 2Н), 2,15 (с, 2Н), 1,84-1,99 (м, 8Н), 1,52-1,27 (м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

15 Соединение 194

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

20 Соединение 194А

4-((4-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Смесь Соединения 173А (0,4 г), метансульфонилхлорида (0,113 г) и триэтиламина (0,64 мл) в дихлорметане (5 мл) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь загружали на колонку с силикагелем и элюировали смесью 100:1 этилацетат:метанол, получая чистый продукт.

25 Соединение 194В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

30 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 194А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 8,06 (д, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,49-7,53 (м, 3Н), 7,42 (д, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,38-6,39 (м, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 4,40 (д, 2Н), 3,51-3,54 (м, 2Н), 3,09 (с, 4Н), 2,96-3,01 (м, 4Н), 2,92 (с, 3Н), 2,82 (с, 2Н), 2,25-2,34 (м, 4Н), 2,13-2,16 (м, 6Н), 2,01-2,07 (м, 2Н), 1,99 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

35 Соединение 195

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-нитро-4-((3R)-1-оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил]метил}аминофенил}сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

40 Соединение 195А

(R)-3-((4-(N-(2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)сульфамоил)-2-нитрофениламино)метил)пирролидин-1-трет-бутилкарбоксилат

45 Целевое соединение получали, заменяя 1-ацетилпиперидин-4-амин (R)-3-(аминометил)пирролидин-1-трет-бутилкарбоксилатом в процедуре для Соединения 53В.

Соединение 195В

(S)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-

диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-(пирролидин-3-илметиламино)фенилсульфонил)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1А Соединением 195А в процедуре для Соединения 1В.

5 Соединение 195С

(R)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-((1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)метиламино)фенилсульфонил)бензамид

10 Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат Соединением 195В и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид оксетан-3-оном в процедуре для Соединения 1А.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1Н), 8,81 (т, 1Н), 8,55 (д, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,35 (м, 2Н), 7,04 (м, 3Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,39 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,57 (м, 2Н), 4,48 (м, 2Н), 3,68 (м, 2Н), 3,30 (м, 2Н), 3,06 (м, 4Н), 2,74 (м, 3Н), 2,56 (м, 3Н), 2,44 (м, 1Н), 2,18 (м, 5Н), 1,95 (м, 3Н), 1,58 (м, 1Н), 1,36 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

15 Соединение 196

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[4-(4-гидроксициклогексил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

20 Соединение 196А

транс-4-(4-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

25 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 12А, заменяя (1,4-диоксан-2-ил)метанол транс-(4-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклогексил)метанолом (полученным согласно процедурам, описанным в WO2008/124878, включенным в настоящее описание путем ссылки).

Соединение 196В

30 транс-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-N-(4-(((1R,4r)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклогексил)метокси)-3-нитрофенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 1G, используя Соединение 196А вместо Соединения 1F и Соединение 3J вместо Соединения 1E.

Соединение 196С

35 транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[4-(4-гидроксициклогексил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

40 Соединение 196В (150 мг) в дихлорметане (5 мл) и метаноле (2 мл) обрабатывали 10%-ым водным раствором HCl (3 мл) в течение 1 часа и концентрировали. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой на колонке C18, используя градиент 40-60% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, получая целевое соединение в форме трифторацетатной соли. Соль трифторуксусной кислоты растворяли в дихлорметане (30 мл) и промывали 50%-ым водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой высушивали над безводным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, 45 получая целевое соединение.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1Н), 11,27 (с, 1Н), 8,34 (д, 1Н), 7,95-8,08 (м, 2Н), 7,47-7,55 (м, 3Н), 7,32-7,40 (м, 3Н), 7,01-7,07 (м, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 4,54 (д, 1Н), 3,96-4,06 (м, 2Н), 3,10 (с, 4Н), 2,84 (с, 2Н), 2,05-2,39 (м,

6H), 1,96 (с, 2H), 1,46-1,93 (м, 5H), 1,39 (т, 2H), 0,98-1,29 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 197

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-({4-[3-(диметиламино)пропокси]бензил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 197А

3-(4-(аминометил)фенокси)-N,N-диметилпропан-1-амин

4-(3-(Диметиламино)пропокси)бензонитрил (300 мг) в метаноле (20 мл) обрабатывали никелем Ренея (влажный, 1,5 г) под H<sub>2</sub> (30 psi) в течение 4 часов. Нерастворимый

материал отфильтровывали, и фильтрат концентрировали, получая целевое соединение.

Соединение 197В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-({4-[3-(диметиламино)пропокси]бензил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 120В, используя Соединение 197А вместо Соединения 120А.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,56 (с, 1H), 8,80 (т, 1H), 8,42 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,52-7,61 (м, 2H), 7,41-7,47 (м, 1H), 7,26-7,36 (м, 5H), 7,03-7,08 (м, 2H), 6,89 (д, 2H), 6,73 (д, 1H), 6,61 (дд, 1H), 6,31 (дд, 1H), 6,22 (д, 1H), 4,52 (д, 2H), 3,99 (т, 2H), 2,90-3,05 (м, 7H), 2,72 (с, 2H), 2,61 (с, 6H), 2,09-2,24 (м, 6H), 1,89-2,04 (м, 5H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 198

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-({4-(2-морфолин-4-илэтокси)бензил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 198А

(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)метанамин

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 197А с использованием 4-(2-морфолиноэтокси)бензонитрила вместо 4-(3-(диметиламино)пропокси)бензонитрила.

Соединение 198В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-({4-(2-морфолин-4-илэтокси)бензил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 120В, используя Соединение 198А вместо Соединения 120А.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 9,00 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,46-7,54 (м, 3H), 7,27-7,36 (м, 4H), 7,01-7,07 (м, 2H), 6,89-6,95 (м, 3H), 6,66 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,56 (д, 2H), 4,07 (т, 2H), 3,54-3,61 (м, 4H), 3,06 (с, 4H), 2,71-2,78 (м, 4H), 2,07-2,24 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 199

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-({[(E)-4-гидрокси-1-адамантил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 199А

4-[(E)-4-гидрокси-адамантан-1-илметил]амино]-3-нитробензолсульфонамид

4-Фтор-3-нитробензолсульфонамид (0,5 г) и 5-(аминометил)адамантан-2-ол (0,6 г)

в тетрагидрофуране (10 мл) обрабатывали триэтиламино (1 мл) в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя смесью 40-60% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, получая два изомера, которые временно обозначали как Соединение 199А и Соединение 199В,

5 соответственно.

Соединение 199В

4-[(Z)-4-гидрокси-адамантан-1-илметил]амино]-3-нитробензолсульфонамид

4-Фтор-3-нитробензолсульфонамид (0,5 г) и 5-(аминометил)адамантан-2-ол (0,6 г)

в тетрагидрофуране (10 мл) обрабатывали триэтиламино (1 мл) в течение ночи.

10 Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя смесью 40-60% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, получая два изомера, которые временно обозначали как Соединение 199А и Соединение 199В, соответственно.

Соединение 199С

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-([E]-4-гидрокси-1-адамантил)метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 199А вместо Соединения 11В.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 11,40 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,50 (т, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,46-7,54 (м, 3H), 7,31-7,38 (м, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,01-7,06 (м, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,61 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,02-3,16 (м, 6H), 2,75 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 2,04 (д, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,76-1,88 (м, 3H), 1,49-1,61 (м, 6H),

25 1,38 (т, 2H), 1,29 (д, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 200

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-([Z]-4-гидрокси-1-адамантил)метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

30 Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 199В вместо Соединения 11В.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 11,39 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,51 (т, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,46-7,55 (м, 3H), 7,31-7,37 (м, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,01-7,06 (м, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,61 (д, 1H), 3,61 (д, 1H), 3,08 (д, 6H),

35 2,75 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,79-1,99 (м, 7H), 1,55-1,69 (м, 4H), 1,49 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,22 (д, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 201

N-({4-[(1S,4S)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илметокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло

40 [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 201А

4-((1S,4S)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илметокси)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 12А, заменяя (1,4-диоксан-2-ил)метанол (1S,4S)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илметанолом.

45 Соединение 201В

N-({4-[(1S,4S)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илметокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 201А вместо Соединения 11В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1Н), 8,35 (д, 1Н), 7,95-8,10 (м, 2Н), 7,47-7,58 (м, 3Н), 7,30-7,45 (м, 3Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,40 (д, 1Н), 5,92-6,23 (м, 3Н), 3,65-4,39 (м, 3Н), 3,00-3,22 (м, 4Н), 2,76-2,98 (м, 4Н), 2,28 (с, 4Н), 2,15 (с, 2Н), 1,96 (с, 2Н), 1,71-1,91 (м, 1Н), 1,33-1,47 (м, 3Н), 1,20-1,32 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н), 0,50-0,66 (м, 1Н).

Соединение 202

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 82 (140 мг) растворяли в диоксане (3,0 мл) и добавляли гидрохлорид 4-амино-1-метилпирролидин-2-она (30 мг) и триэтиламин (0,100 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 40 часов. Реакционную смесь концентрировали, и сырой материал очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку С18, 250×50 мм, 10 μ, и элюируя с градиентом 20-100% CH<sub>3</sub>CN против 0,1% трифторуксусной кислоты в воде, получая продукт в форме трифторацетатной соли. Эту соль растворяли в дихлорметане (6 мл) и промывали 50%-ым водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой высушивали над безводным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, получая целевое соединение.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (с, 1Н), 8,74 (д, 1Н), 8,37 (ушир.д, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,83 (дд, 1Н), 7,49 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,07 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,38 (м, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 4,46 (м, 1Н), 3,81 (дд, 1Н), 3,38 (дд, 1Н), 3,08 (ушир.м, 4Н), 2,82 (дд, 1Н), 2,75 (с, 5Н), 2,43 (дд, 1Н), 2,21 (ушир.м, 4Н), 2,16 (ушир.т, 2Н), 1,95 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

Соединение 203

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{{{(1R,4R,5R,6S)-5,6-дигидроксибицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси}-3-нитрофенил}сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 203А

4-(((1R,4R,5R,6S)-5,6-дигидроксибицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

К раствору Соединения 201А (340 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (1 мл) добавляли N-оксид N-метилморфолина (184 мг) и OsO<sub>4</sub> (2,5% в 2-метил-2-пропаноле) (1,05 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и очищали ВЭЖХ с обращенной фазой, получая два изомера, которые временно обозначали как Соединение 203А и Соединение 203В, соответственно.

Соединение 203В

4-(((1R,4R,5S,6R)-5,6-дигидроксибицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

К раствору Соединения 201А (340 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (1 мл) добавляли N-оксид N-метилморфолина (184 мг) и OsO<sub>4</sub> (2,5% в 2-метил-2-пропаноле) (1,05 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и очищали ВЭЖХ с обращенной фазой, получая два изомера, которые временно обозначали как Соединение 203А и Соединение 203В, соответственно.

Соединение 203С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{{{(1R,4R,5R,6S)-5,6-дигидроксибицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси}-3-нитрофенил}

сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 203А вместо Соединения 11В.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,97-8,07 (м, 2H), 7,48-7,55 (м, 3H), 7,41 (д, 1H), 7,32-7,37 (м, 2H), 7,02-7,07 (м, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,58 (дд, 2H), 4,07-4,19 (м, 2H), 3,82 (т, 1H), 3,51 (т, 1H), 3,09 (с, 4H), 2,81 (с, 2H), 2,09-2,34 (м, 8H), 2,04-2,09 (м, 2H), 1,93-2,01 (м, 3H), 1,62-1,77 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,11 (д, 1H), 0,92 (с, 6H), 0,67-0,76 (м, 1H).

Соединение 204

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-дигидроксибицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 203В вместо Соединения 11В.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,98-8,07 (м, 2H), 7,49-7,54 (м, 3H), 7,41 (д, 1H), 7,32-7,36 (м, 2H), 7,02-7,07 (м, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,58 (дд, 2H), 4,13 (дд, 2H), 3,82 (т, 1H), 3,51 (т, 1H), 3,09 (с, 4H), 2,81 (с, 2H), 2,09-2,35 (м, 8H), 2,07 (с, 2H), 1,93-2,02 (м, 3H), 1,61-1,80 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,11 (д, 1H), 0,92 (с, 6H), 0,66-0,78 (м, 1H).

Соединение 205

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(3-оксоциклогексил)метокси]фенил}сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 205А

1,4-диоксаспиро[4.5]декан-7-метилкарбоксилат

К раствору триметилсилилтрифторметансульфоната (0,034 мл) в сухом дихлорметане (5 мл) добавляли 1,2-бис(триметилсилокси)этан (4,55 мл), затем 3-оксоциклогексанметилкарбоксилат (2,9 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при -78°C. Реакционную смесь гасили сухим пиридином (0,5 мл), вливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали простым эфиром. Эфирный слой высушивали над Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Реакционную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с от 5% до 30% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 205В

1,4-диоксаспиро[4.5]декан-7-илметанол

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 101С Соединением 205А в процедуре для Соединения 101D.

Соединение 205С

3-нитро-4-((3-оксоциклогексил)метокси)бензолсульфонамид

В круглодонную колбу на 250 мл добавляли гидрид натрия (0,5 г) в тетрагидрофуране (10 мл) и затем добавляли 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-7-илметанол (0,5 г). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 20 минут добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (0,65 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Медленно добавляли воду (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации и концентрации фильтрата, остаток очищали

хроматографией с обращенной фазой, элюируя смесью 30-60% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты.

Соединение 205D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(3-оксоциклогексил)метокси]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 205С в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,35 (м, 3H), 7,20 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,34 (м, 1H), 6,23 (д, 1H), 4,07 (д, 2H), 3,04 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,35 (м, 2H), 2,20 (м, 8H), 1,96 (м, 4H), 1,58 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 206

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекса-1,3-диен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 206А

2-хлор-5,5-диметилциклогекса-1,3-диенкарбальдегид

В круглодонную колбу на 250 мл добавляли N,N-диметилформаид (3,5 мл) в дихлорметане (30 мл), и смесь охлаждали до -10°C. Фосфорилтрихлорид (4 мл) добавляли по каплям, и раствор нагревали до комнатной температуры. Затем медленно добавляли 4,4-диметилциклогекс-2-енон (5,5 мл), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и гасили 0°C раствором ацетата натрия (25 г в 50 мл воды). Водный слой экстрагировали простым диэтиловым эфиром (200 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая продукт.

Соединение 206В

2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекса-1,3-диенкарбальдегид

В круглодонную колбу на 1 л добавляли Соединение 206А (6,8 г), 4-хлорфенилбороновую кислоту (6,5 г) и ацетат палладия(II) (0,2 г) в воде (100 мл), получая суспензию. Добавляли карбонат калия (15 г) и тетрабутиламмоний бромид (10 г). После дегазации смесь перемешивали при 45°C в течение 4 часов. После охлаждения и фильтрования через силикагель в раструбе, простой диэтиловый эфир (4×200 мл) использовали, чтобы экстрагировать продукт. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 0-10% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 206С

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекса-1,3-диенил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

Целевое соединение получали, заменяя 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид Соединением 206В и пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат Соединением 15F в процедуре для Соединения 1А.

Соединение 206D

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекса-1,3-диенил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 101Е Соединением 206С в



процедуре для Соединения 101F.

Соединение 206E

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекса-1,3-диен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3J Соединением 206D и Соединение 11B Соединением 1F в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,61 (с, 1H), 8,49 (м, 2H), 7,99 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,41 (м, 4H), 7,12 (д, 2H), 6,99 (м, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,35 (м, 1H), 6,23 (д, 1H), 5,74 (д, 1H), 5,58 (д, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,26 (м, 4H), 3,06 (м, 4H), 2,88 (с, 2H), 2,24 (м, 6H), 1,61 (м, 2H), 1,26 (м, 3H), 1,00 (с, 6H).

Соединение 207

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({(3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пирролидин-3-ил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 207A

(R)-1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-амин

Целевое соединение получали, заменяя азетидин-3-ил-трет-бутилкарбамат (R)-пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбаматом в процедуре для Соединения 151A.

Соединение 207B

(R)-4-(1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 151A Соединением 207A в процедуре для Соединения 151B.

Соединение 207C

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({(3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пирролидин-3-ил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 207B и Соединение 1E Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1H), 11,52-11,24 (м, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,57-7,45 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,06 (т, 3H), 6,67 (д, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,70 (д, 2H), 4,54 (д, 2H), 4,23 (с, 1H), 3,11-2,87 (м, 7H), 2,74 (дд, 4H), 2,35-2,13 (м, 7H), 1,95 (с, 2H), 1,70 (с, 1H), 1,39 (д, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 208

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 208A

2-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-5-йод-3-(трифторметил)пиридин

Смесь Соединения 37C (0,537 г), 5-йод-3-(трифторметил)пиридин-2-ола (1,156 г) и трифенилфосфина (1,574 г) в тетрагидрофуране (20 мл) охлаждали до 0°C. К этому раствору добавляли (E)-ди-трет-бутилдiazен-1,2-дикарбоксилат (0,921 г). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли, и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем с элюированием смесью 4:1 гексаны/этилацетат, получая желаемый продукт.

Соединение 208B

6-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-

сульфонамид

Соединение 207А (1,3 г) в тетрагидрофуране (10 мл) охлаждали до -42°C в ванне с холодной смесью CH<sub>3</sub>CN/сухой лед. К этому раствору по каплям за 5 минут добавляли 2,0 М изопропилмагний хлорид (1,6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -42°C, затем давали нагреться до 0°C в течение 10 минут. Реакционную смесь охлаждали снова до -42°C, и SO<sub>2</sub> барботировали через нее в течение 10 минут.

Реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 минут. К этому раствору добавляли сульфурилдихлорид (0,433 г). При нагревании до комнатной температуры, добавляли концентрированный NH<sub>4</sub>OH (10 мл), и реакцию смесь перемешивали в течение еще 2 часов. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали три раза дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 3:1 гексаны/этилацетат, получая целевое соединение.

Соединение 208С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 208В в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,61 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,42-7,47 (м, 2H), 7,36 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,56 (д, 2H), 3,75-3,79 (м, 2H), 3,56-3,61 (м, 2H), 3,09 (с, 4H), 2,32-2,37 (м, 2H), 2,16(с, 2H), 1,97-1,99 (м, 2H), 1,79-1,86 (м, 4H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 209

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-нитро-4-({[(3S)-1-оксетан-3-илпирролидин-3-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 209А

(S)-(1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)метил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат (R)-пирролидин-3-илметил-трет-бутилкарбаматом и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 3-оксетаноном в процедуре для Соединения 1А.

Соединение 209В

(S)-(1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)метанамином

Целевое соединение получали, заменяя (S)-1-трет-бутил-2-метил-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилат Соединением 209А в процедуре для Соединения 168А.

Соединение 209С

(S)-3-нитро-4-((1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)метиламино)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-хлор-3-нитробензолсульфонамид 4-фтор-3-нитробензолсульфонамидом и дигидрохлорид 4-метилпиперазин-1-амин Соединением 209В в процедуре для Соединения 6А.

Соединение 209D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-нитро-4-({[(3S)-1-оксетан-3-илпирролидин-3-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 209С в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (с, 1Н), 9,30 (д, 1Н), 9,02 (т, 1Н), 8,42 (д, 1Н), 8,34 (дд, 1Н), 8,10 (д, 1Н), 7,67 (дд, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,82 (д, 1Н), 6,75 (м, 1Н), 6,52 (м, 2Н), 4,82 (т, 1Н), 4,75 (т, 1Н), 4,67 (т, 2Н), 3,57 (м, 1Н), 3,24 (т, 2Н), 3,07 (м, 4Н), 2,75 (м, 3Н), 2,57 (дд, 1Н), 2,45 (с, 1Н), 2,36 (т, 1Н), 2,26 (с, 2Н), 2,18 (м, 5Н), 1,93 (м, 3Н), 1,56 (м, 1Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Соединение 210

транс-N-({5-хлор-6-[(4-метоксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 210А

(4-метоксициклогексил)метанол

Целевое соединение получали, заменяя 1-трет-бутил-4-этил-4-фторпиперидин-1,4-дикарбоксилат 4-метоксициклогексанкарбоновой кислотой в процедуре для Соединения 126А.

Соединение 210В

транс-5-хлор-6-((4-метоксициклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол Соединением 210А и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 40А в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 210С

транс-N-({5-хлор-6-[(4-метоксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 210С в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,49-7,54 (м, 3Н), 7,35 (д, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,21 (с, 1Н), 4,20 (д, 2Н), 3,23 (с, 3Н), 3,06-3,09 (м, 4Н), 2,15-2,37 (м, 4Н), 1,96-2,03 (м, 4Н), 1,74-1,84 (м, 2Н), 1,40 (т, 2Н), 1,04-1,13 (м, 4Н), 0,93 (с, 6Н).

Соединение 211

цис-N-({5-хлор-6-[(4-метоксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 211А

цис-5-хлор-6-((4-метоксициклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение выделяли как побочный продукт в синтезе Соединения 210В.

Соединение 211В

цис-N-({5-хлор-6-[(4-метоксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 211А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 8,03 (д, 1Н), 7,49-7,54 (м, 3Н), 7,35 (д, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,21 (с, 1Н), 4,21 (д, 2Н), 3,20 (с, 3Н), 3,06 (с, 4Н), 2,15-2,37 (м, 4Н), 1,96 (с, 2Н), 1,80-1,84 (м, 2Н),

1,50-1,54 (м, 2H), 1,34-1,44 (м, 6H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 212

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-{[(3S)-1-оксетан-3-илпирролидин-3-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 212A

(S)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат (S)-пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбаматом и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 3-оксетаном в процедуре для Соединения 1A.

Соединение 212B

(S)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-амин

Целевое соединение получали, заменяя (S)-1-трет-бутил-2-метил-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилат Соединением 212A в процедуре для Соединения 168A.

Соединение 212C

(S)-3-нитро-4-(1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-иламино)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-хлор-3-нитробензолсульфонамид 4-фтор-3-нитробензолсульфонамидом и дигидрохлорид 4-метилпиперазин-1-амина Соединением 212B в процедуре для Соединения 6A.

Соединение 212D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-{[(3S)-1-оксетан-3-илпирролидин-3-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 212C в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,03 (с, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,37 (дд, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,86 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (дд, 1H), 4,67 (м, 4H), 4,09 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,69 (м, 2H), 2,62 (дд, 1H), 2,28 (м, 4H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,68 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 213

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-[2-(2-метоксиэтокси)этил]морфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 213A

4-((4-(2-(2-метоксиэтокси)этил)морфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя метилйодид 2-(2'-метоксиэтокси)этилбромидом в процедуре для Соединения 134B.

Соединение 213B

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-[2-(2-метоксиэтокси)этил]морфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130C Соединением 213A в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 12,98 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,87 (т, 1H), 8,43 (д, 1H),

8,32 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 3,96-3,86 (м, 2H), 3,72 (дд, 1H), 3,67-3,61 (м, 4H), 3,51 (т, 2H), 3,48-3,38 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,07 (м, 4H), 2,95 (д, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,60 (т, 2H), 2,30-2,05 (м, 8H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

5 Соединение 214

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(цианометил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 214А

10 4-((4-(цианометил)морфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя метилйодид 2-бромацетонитрилом в процедуре для Соединения 134В.

Соединение 214В

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(цианометил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 214А в процедуре для Соединения 130D.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,01 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,86 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 3,93 (м, 1H), 3,87 (д, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,65 (дт, 1H), 3,51-3,40 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,87 (д, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,60 (д, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,38 (т, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

25 Соединение 215

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 215А

30 4-((4-(2-(диметиламино)ацетил)морфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя метилйодид гидрохлоридом 2-диметиламиноацетилхлорида в процедуре для Соединения 134В.

Соединение 215В

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 215А в процедуре для Соединения 130D.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (с, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,87 (ушир.с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,94 (дд, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,55 (дд, 1H), 4,20 (дд, 1H), 3,95-3,76 (м, 2H), 3,60-3,40 (м, 3H), 3,32 (дд, 1H), 3,25-3,12 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,80 (м, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (с, 6H), 2,23 (с, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

45 Соединение 216

(2-({[4-({[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}морфолин-4-ил)уксусная кислота

## Соединение 216А

2-(2-((2-нитро-4-сульфамоилфениламино)метил)морфолино)трет-бутилацетат

Целевое соединение получали, заменяя метилйодид трет-бутил-2-бромацетатом в процедуре для Соединения 134В.

## 5 Соединение 216В

2-(2-((4-(N-(2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)сульфамоил)-2-нитрофениламино)метил)морфолино)трет-бутилацетат

10 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 216А в процедуре для Соединения 130D.

## Соединение 216С

(2-[[4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензоил]сульфамоил]-2-нитрофенил)амино]метил]морфолин-4-ил)уксусная кислота

15 Целевое соединение получали, обрабатывая Соединение 216В 50%-ой трифторуксусной кислотой в дихлорметане.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 12,97 (с, 1Н), 9,26 (д, 1Н), 8,87 (т, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,30 (дд, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 7,69 (т, 1Н), 7,64 (д, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,08 (д, 2Н), 6,88 (д, 1Н), 6,76 (дд, 1Н), 6,55 (д, 1Н), 6,47 (м, 1Н), 4,05-4,00 (м, 1Н), 3,91 (д, 1Н), 3,79 (дт, 1Н), 3,50 (с, 2Н), 3,45 (м, 2Н), 3,13 (д, 1Н), 3,07 (м, 4Н), 2,88 (д, 1Н), 2,78 (с, 2Н), 2,57 (дт, 1Н), 2,43 (т, 1Н), 2,26 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

## Соединение 217

4-(4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-((4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метил)амино]фенилсульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 217А

3-нитро-4-(((4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метил)амино)бензолсульфонамид

30 Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат Соединением 134А и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 3-оксетаном в процедуре для Соединения 1А.

## Соединение 217В

4-(4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-((4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метил)амино]фенилсульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

35 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 217А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,00 (с, 1Н), 9,26 (д, 1Н), 8,87 (т, 1Н), 8,44 (д, 1Н), 8,34 (дд, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 7,66 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,94 (д, 1Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 4,64 (м, 4Н), 3,93 (м, 1Н), 3,89 (д, 1Н), 3,68 (дт, 1Н), 3,53-3,35 (м, 3Н), 3,07 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,72 (д, 1Н), 2,44 (д, 1Н), 2,26 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,85 (т, 1Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

## Соединение 218

4-(4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил)-N-[(4-[[4-циклопропилморфолин-2-ил)метил]амино]-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 218А

4-((4-циклопропилморфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 173А Соединением 134А в процедуре для Соединения 173В.

Соединение 218В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(4-циклопропилморфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 218А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,00 (с, 1Н), 9,26 (д, 1Н), 8,88 (т, 1Н), 8,44 (д, 1Н), 8,34 (дд, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 7,66 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,94 (д, 1Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 3,88 (д, 1Н), 3,84-3,81 (м, 1Н), 3,59 (дт, 1Н), 3,50-3,40 (м, 2Н), 3,07 (м, 4Н), 2,93 (д, 1Н), 2,77 (с, 2Н), 2,69 (д, 1Н), 2,34 (дт, 1Н), 2,26 (м, 2Н), 2,21 (т, 1Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,58 (м, 1Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н), 0,45-0,39 (м, 4Н).

Соединение 219

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-(метилсульфонил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 219А

5-(метилтио)-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид  
Смесь Соединения 36В (0,1 г) и метантиолата натрия (0,04 г) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) нагревали при 80°С в течение ночи. После охлаждения реакцию смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали три раза дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя смесь 10-50% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 219В

5-(метилсульфонил)-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид  
Смесь Соединения 219А (0,15 г) и 75% мета-хлорпероксибензойной кислоты (0,217 г) в хлороформе (4 мл) перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь затем разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали три раза дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя смесь 10-50% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 219С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-(метилсульфонил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 219В в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,65 (с, 1Н), 8,81 (с, 1Н), 8,55 (д, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,49-7,50 (м, 2Н), 7,37 (д, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,38 (дд, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 4,36 (д, 2Н), 3,88 (дд, 2Н), 3,13 (с, 4Н), 2,95 (с, 2Н), 2,36-2,38 (м, 2Н), 2,03-2,16 (м, 4Н), 1,97 (с, 3Н), 1,66-1,69 (м, 2Н), 1,38-1,402 (м, 4Н), 0,93 (с, 6Н).

Соединение 220

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(  
{4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}  
сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 220А

5 4-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)-3-(трифторметилсульфонил)  
бензолсульфонамид

К раствору Соединения 37С (0,500 г) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гидрид  
натрия (0,596 г). Добавляли дополнительное количество тетрагидрофурана (25 мл), и  
смесь перемешивали в течение 30 минут, затем 4-фтор-3-(трифторметилсульфонил)  
10 бензолсульфонамид (1,145 г) добавляли в форме раствора в тетрагидрофуране (5 мл).  
После перемешивания в течение 2 часов, реакционную смесь разделяли между 1н.  
водным раствором HCl (50 мл) и дихлорметаном (200 мл). Органический слой  
высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученное  
твердое вещество хроматографировали на силикагеле (Reveleris 80 г) с элюированием  
15 с градиентом от 0,5% до 7,5% метанола/дихлорметан в течение 30 минут (поток=40 мл/  
мин), получая целевое соединение.

Соединение 220В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(  
{4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}  
20 сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение  
1F Соединением 220А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,35-8,22 (м,  
25 1H), 8,01 (с, 1H), 7,49 (д, 4H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,21 (с, 1H),  
4,42 (д, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,10 (с, 6H), 2,15 (с, 6H), 2,02-1,74 (м, 6H), 1,40 (с,  
2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 221

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(  
30 {4-[(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-  
пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 221А

4-((4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол (4-  
35 метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанолом в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 221В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(  
{4-[(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-  
пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 221А в  
40 процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,04-8,06 (м,  
2H), 7,50-7,53 (м, 3H), 7,41 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H),  
6,20 (д, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,63-3,67 (м, 2H), 3,53-3,58 (м, 2H), 3,09 (с, 4H), 2,82 (с, 2H), 2,27  
45 (с, 2H), 2,15 (с, 2H), 1,58-1,63 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,30-1,34 (м, 2H), 1,09 (с, 3H), 0,92 (с,  
6H).

Соединение 222

4-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)



-2-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)пиперазин-1-этилкарбоксилат

Соединение 222А

4-(2-нитро-4-сульфамоилфенил)пиперазин-1-этилкарбоксилат

5 Целевое соединение получали, заменяя 1-(тетрагидропиран-4-ил)метиламин пиперазин-1-этилкарбоксилатом в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 222В

4-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)пиперазин-1-этилкарбоксилат

10 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 222А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,52 (ушир.с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,43 (т, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,23 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,29 (м, 2H), 4,07 (кв, 2H), 3,47 (м, 4H), 3,17 (д, 2H), 3,00 (м, 8H), 2,73 (с, 2H), 2,18 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,20 (т, 3H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 223

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-{4-[4-(морфолин-4-ил)пиперидин-1-ил]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 223А

4-(4-морфолинопиперидин-1-ил)-3-нитробензолсульфонамид

25 Целевое соединение получали, заменяя 1-(тетрагидропиран-4-ил)метиламин 4-(пиперидин-4-ил)морфолином в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 223В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-{4-[4-(морфолин-4-ил)пиперидин-1-ил]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-илокси)бензамид

30 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 223А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,53 (ушир.с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,43 (т, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,26 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,29 (м, 2H), 5,76 (с, 1H), 3,57 (м, 4H), 3,20 (м, 2H), 3,01 (м, 4H), 2,80 (т, 2H), 2,73 (с, 2H), 2,47 (м, 4H), 2,32 (м, 1H), 2,18 (м, 6H), 1,96 (м, 3H), 1,82 (м, 2H), 1,44 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 224

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-{[(3R)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил]амино}фенил]сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 224А

(R)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат

45 Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат (R)-пирролидин-3-ил-трет-бутилкарбаматом и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 3-оксетаноном в процедуре для Соединения 1А.

Соединение 224В

(R)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-амин

Целевое соединение получали, заменяя (S)-1-трет-бутил-2-метил-4,4-

дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилат Соединением 224А в процедуре для Соединения 168А.

Соединение 224С

(R)-3-нитро-4-(1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-иламино)бензолсульфонамид

5 Целевое соединение получали, заменяя 4-хлор-3-нитробензолсульфонамид 4-фтор-3-нитробензолсульфонамидом и дигидрохлорид 4-метилпиперазин-1-амина Соединением 224В в процедуре для Соединения 6А.

Соединение 224D

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-{[(3R)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 224С в процедуре для Соединения 11D.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,03 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,36 (дд, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,86 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (дд, 1H), 4,67 (м, 4H), 3,58 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (м, 2H), 2,68 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,28 (м, 4H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (м, 2H), 1,67 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 225

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-ил]амино}-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 225А

25 (R)-4-(1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-иламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

К Соединению 207А (0,217 г) и 4-фтор-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамиду (0,281 г) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,559 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем нагревали до 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, остаток загружали на силикагель (Reveleris 40 г) и элюировали с градиентом от 0,75% до 7,5% метанола/дихлорметан, получая целевое соединение.

Соединение 225В

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-ил]амино}-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 225А в процедуре для Соединения 1G.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 11,52-11,23 (м, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,10-6,97 (м, 4H), 6,67 (д, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,60 (дд, 4H), 4,20 (с, 1H), 3,11-2,63 (м, 12H), 2,19 (д, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,58 (с, 1H), 1,40 (д, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 226

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 226А

4-(4-(N-(2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-

диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)сульфамоил)-2-нитрофениламино)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

К раствору Соединения 82 (800 мг) и 4-аминопиперидин-1-трет-бутилкарбоксилата (203 мг) в диоксане (10 мл) добавляли основание Ханига (1 мл). Смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации и упаривания растворителя, остаток загружали на картридж с силикагелем и элюировали 3%-ым метанолом в дихлорметане, получая целевое соединение.

Соединение 226В

2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-(пиперидин-4-иламино)фенилсульфонил)бензамид

К раствору Соединения 226А (902 мг) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали под вакуумом и совместно концентрировали дважды с дихлорметаном, получая сырой продукт, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Соединение 226С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

К раствору Соединения 226В (79 мг) в тетрагидрофуране (3 мл) и уксусной кислоте (1 мл) добавляли ацетон (54 мг) и МР-цианоборгидрид (150 мг, 2,25 ммоль/г). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток загружали на картридж с силикагелем и элюировали 5-10% 7н. NH<sub>3</sub> в метаноле в дихлорметане, получая целевое соединение.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (с, 1Н), 8,34 (м, 1Н), 7,93 (м, 2Н), 7,66 (м, 4Н), 7,35 (д, 2Н), 7,06 (д, 2Н), 6,89 (м, 1Н), 6,74 (дд, 1Н), 6,59 (дд, 1Н), 6,50 (д, 1Н), 3,11 (м, 6Н), 2,73 (м, 4Н), 2,26 (м, 9Н), 1,97 (с, 3Н), 1,40 (т, 2Н), 1,23 (с, 8Н), 0,94 (с, 6Н).

Соединение 227

N-({4-[(1-трет-бутилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 227А

1-трет-бутилпиперидин-4-амин

К раствору 1-трет-бутилпиперидин-4-она (5,0 г) в метаноле (100 мл) и воде (10 мл) добавляли формиат аммония (20,3 г) и 0,5 г Pd/C (10%). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток разбавляли этилацетатом (500 мл) и промывали водой и соевым раствором. После высушивания над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтрации, растворитель выпаривали под вакуумом, получая целевое соединение.

Соединение 227В

4-(1-трет-бутилпиперидин-4-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

К смеси 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (2,2 г) и Соединения 227А (1,56 г) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли основание Ханига (6 мл). Смесь перемешивали в течение 3 дней. Смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и водой (100 мл) и перемешивали, пока твердое вещество не перешло в раствор. Слои разделяли, и

органическую фазу промывали водой и солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Объединенные водные слои снова экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические фазы высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации растворитель выпаривали, получая целевое соединение.

5 Соединение 227С

$\text{N}-\{4-[(1\text{-трет-бутилпиперидин-4-ил)амино}]-3\text{-нитрофенил}\}$ сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

10 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 227В в процедуре для Соединения 1G.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,51 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,04 (м, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,34 (м, 3H), 7,05 (д, 2H), 6,93 (дд, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,28 (м, 1H), 3,04 (м, 6H), 2,73 (с, 3H), 2,25 (м, 9H), 1,95 (с, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,32 (м, 9H), 0,93 (с, 6H).

15 Соединение 228

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-([1-(2-метоксиэтил)пиперидин-3-ил]метил)амино}-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

20 Соединение 228А

3-((2-нитро-4-сульфамойлфениламино)метил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат  
Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин 3-(аминометил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилатом в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 228В

25 3-нитро-4-(пиперидин-3-илметиламино)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 113А Соединением 228А в процедуре для Соединения 134А.

Соединение 228С

4-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-3-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

30 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 134А Соединением 228В и метилйодид 2-метоксиэтилбромидом в процедуре для Соединения 134В.

Соединение 228D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-([1-(2-метоксиэтил)пиперидин-3-ил]метил)амино}-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

35 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 228С в процедуре для Соединения 130D.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, пиридин- $d_5$ , 90°C)  $\delta$  12,40 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,20 (м, 2H), 7,95 (ушир.с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 3,65-3,50 (м, 5H), 3,20 (с, 3H), 3,04 (м, 5H), 2,81 (с, 3H), 2,74 (м, 1H), 2,24 (м, 7H), 2,06 (с, 2H), 2,00 (с, 2H), 1,75 (м, 1H), 1,57 (м, 2H), 1,42 (т, 2H), 1,15 (м, 1H), 0,95 (с, 6H).

Соединение 229

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-([1-(цианометил)пиперидин-3-ил]метил)амино}-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

45 Соединение 229А

4-((1-(цианометил)пиперидин-3-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 134А Соединением 228В и метилйодид 2-бромацетонитрилом в процедуре для Соединения 134В.

Соединение 229В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{  
5 [4-({[1-(цианометил)пиперидин-3-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 229А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,06 (с, 1Н), 9,03 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 8,30 (д, 1Н),  
10 8,10 (д, 1Н), 7,68 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,08 (м, 3Н), 6,99 (д, 1Н), 6,75 (д, 1Н), 6,51 (м, 2Н),  
3,78 (м, 2Н), 3,43 (д, 1Н), 3,13 (м, 1Н), 3,04 (м, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,71-2,65 (м, 3Н), 2,52 (м,  
1Н), 2,25 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,84 (м, 1Н), 1,68 (м, 1Н), 1,50 (м, 2Н), 1,39 (т,  
2Н), 1,07-0,99 (м, 1Н), 0,93 (с, 6Н).

Соединение 230

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(  
{4-[(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}  
сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 230А

20 4-((4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-3-(трифторметилсульфонил)  
бензолсульфонамид

К раствору (4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метанола (0,315 г) в тетрагидрофуране  
(5 мл) добавляли гидрид натрия (0,342 г). После перемешивания в течение 15 минут, 4-  
фтор-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид (0,658 г) добавляли в форме  
25 раствора в тетрагидрофуране (2 мл) с последующим добавлением дополнительного  
количества тетрагидрофурана (5 мл). После перемешивания в течение 1 часа,  
реакционную смесь выливали в дихлорметан (50 мл) и воду (25 мл), и водный слой  
доводили до рН 8. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали  
и концентрировали. Полученное масло хроматографировали на силикагеле (Reveleris  
30 40 г) с элюированием с градиентом от 1,0% до 10% 7н. NH<sub>3</sub> в метаноле/дихлорметане  
в течение 20 минут, затем поддерживая 10% 7н. NH<sub>3</sub> в метаноле/дихлорметане в течение  
5 минут (поток=30 мл/мин), получая целевое соединение.

Соединение 230В

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(  
{4-[(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}  
сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение  
1F Соединением 230А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,63-11,57 (м, 1Н), 8,40-8,36 (м, 1Н),  
40 8,28-8,17 (м, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,50-7,32 (м, 5Н), 7,05 (д, 1Н), 7,05 (д, 1Н), 6,68-  
6,61 (м, 1Н), 6,35 (с, 1Н), 6,22 (с, 1Н), 4,55-4,40 (м, 2Н), 3,06 (с, 8Н), 2,79 (с, 4Н), 2,06 (д,  
13Н), 1,39 (с, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Соединение 231

45 N-[(5-хлор-6-{{(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-ил}амино}пиридин-3-  
ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-  
1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 231А

(R)-5-хлор-6-(1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-иламино)пиридин-3-

сульфонамид

К Соединению 207А (0,051 г) и Соединению 40А (0,049 г) в диоксане (5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,131 мл), и реакционную смесь нагревали до 75°C в течение 1 часа, затем при 85°C в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали, загружали на силикагель (Reveleris 12 г) и элюировали с градиентом от 0,75% до 7,5% метанола/дихлорметан, получая целевое соединение.

Соединение 231В

N-[(5-хлор-6-[[3R]-1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-ил]амино]пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 231А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,71 (с, 1Н), 11,44-11,11 (м, 1Н), 8,44 (д, 1Н), 8,07 (д, 1Н), 7,90 (д, 1Н), 7,61 (д, 1Н), 7,52 (дд, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,19 (с, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,67 (д, 1Н), 6,42 (дд, 1Н), 6,16 (с, 1Н), 4,77-4,39 (м, 5Н), 3,19-2,63 (м, 11Н), 2,19 (с, 7Н), 1,91 (д, 3Н), 1,38 (с, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 232

4-[(4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензоил]сульфамоил]-2-нитрофенил)амино]пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат

Соединение 232А

4-нитрозопиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат

В круглодонной колбе на 500 мл бн. водный раствор HCl (30 мл) охлаждали до -10°C и добавляли пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат (10 г). Медленно добавляли нитрит натрия (4,5 г), растворенный в 35 мл воды. NaOH (10 г в воде на 20 мл) использовали, чтобы нейтрализовать раствор. Дихлорметан (3×50 мл) использовали, чтобы экстрагировать продукт. После высушивания над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтрации, раствор концентрировали. Сырой продукт добавляли на колонку с силикагелем (Analogix, SF65-400g) и очищали, элюируя смесью 0-30% этилацетата в гексане.

Соединение 232В

4-аминопиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат

В круглодонную колбу на 100 мл добавляли Соединение 232А (0,15 г) и цинк (1 г) в воде/метаноле (1:1, 10 мл), получая суспензию. Смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли 12н. водный раствор HCl (2 мл), и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. 2н. водный раствор NaOH использовали для подщелачивания смеси до основного рН. Смесь фильтровали и экстрагировали простым эфиром (3×30 мл). После высушивания над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтрации и концентрации, сырой продукт добавляли на колонку с силикагелем (Analogix, SF15-12g) и очищали, элюируя смесью 0-25% этилацетата в гексане.

Соединение 232С

4-(2-нитро-4-сульфамоилфениламино)пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя 1-(тетрагидропиран-4-ил)метиламин Соединением 232В в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 232D

4-[(4-[[4-(4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензоил]сульфамоил]-2-нитрофенил)амино]пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 232С в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,47 (ушир.с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,36 (м, 4H), 7,23 (м, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,27 (м, 2H), 2,99 (м, 5H), 2,76 (м, 6H), 2,19 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,41 (м, 11H), 1,24 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

#### Соединение 233

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 233А

Пентафторид 2-(5-бром-2-нитрофенил)серы

К раствору пентафторида 3-бромфенилсеры (2,18 г) в концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 мл) добавляли KNO<sub>3</sub> (780 мг). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли простым диэтиловым эфиром (100 мл) и промывали водой и соевым раствором. После высушивания над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтрации, растворитель выпаривали под вакуумом, получая целевое соединение.

#### Соединение 233В

пентафторид 2-(5-бром-2-аминофенил)серы

Соединение 233А (6,4 г) и тетрагидрофуран (300 мл) добавляли к Ra-Ni, (12,80 г) в толстостенный сосуд для реакций под давлением на 50 мл, и смесь перемешивали в течение 2 часов при 30 psi и комнатной температуре. Смесь фильтровали через нейлоновую мембрану, и фильтрат концентрировали под вакуумом, получая целевое соединение.

#### Соединение 233С

4-бром-2-пентафторсульфанил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)анилин

К раствору Соединения 233В (4,4 г) в метаноле (50 мл) добавляли тетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегид (1,68 г) и декаборан (1,1 г). Смесь перемешивали и проверяли тонкослойной хроматографией. К смеси при перемешивании добавляли дополнительное количество тетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегида (500 мг), чтобы привести реакцию к завершению. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и добавляли этилацетат (500 мл) и соевым раствором (200 мл). Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и выпаривание растворителя и флэш-хроматография (20% этилацетат в гексане) давали целевое соединение.

#### Соединение 233D

4-тиоацетокси-2-пентафторсульфанил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)анилин

К раствору Соединения 233С (456 мг) и этантиоата калия (197 мг) в диоксане (4 мл) добавляли трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (27 мг) и Xantphos (33 мг), затем N,N-диизопропилэтиламин (0,5 мл). Смесь очищали аргоном, закупоривали и перемешивали под микроволновым облучением в течение 60 минут при 120°C. Смесь растворяли в этилацетате (300 мл) и воде (100 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и выпаривание растворителя с последующей флэш-хроматографией (20% этилацетат в гексане) обеспечивали целевое соединение.

#### Соединение 233Е

3-пентафторсульфанил-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенилсульфонамид N-хлорсукцинимид (527 мг) добавляли к смеси 2н. водного раствора HCl (1,5 мл) и

ацетонитрила (12 мл) и затем охлаждали до 0°C. Раствор Соединения 233D (386 мг) в ацетонитриле (3 мл) добавляли к смеси, которую затем перемешивали при 0°C в течение 2 часов и затем разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали солевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации и выпаривания растворителя, остаток  
 5 растворяли в изопропиловом спирте (20 мл) и охлаждали до 0°C при перемешивании. Затем к смеси добавляли гидроксид аммония (конц. 10 мл). После перемешивания в течение 2 часов, смесь концентрировали под вакуумом, и остаток добавляли к этилацетату (400 мл) и воде (150 мл). Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации и выпаривания растворителя остаток  
 10 очищали на колонке для флэш-хроматографии (20% этилацетат в дихлорметане), получая целевое соединение.

#### Соединение 233F

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-  
 15 {3-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}  
 сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 233E в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,71 (с, 1H), 11,33 (м, 1H), 8,12 (м, 2H),  
 20 7,72 (д, 1H), 7,54 (м, 3H), 7,33 (м, 2H), 7,02 (м, 3H), 6,67 (м, 2H), 6,42 (м, 1H), 6,16 (д, 1H),  
 3,82 (м, 2H), 3,21 (м, 4H), 3,05 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,21 (м, 8H), 1,97 (м, 3H), 1,29 (м, 4H),  
 0,92 (с, 6H).

#### Соединение 234

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-  
 25 {4-[(4-метокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-  
 пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 234А

4-винилтетрагидро-2Н-пиран-4-ол

Дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он (8,01 г) в безводном простом диэтиловом эфире (50 мл)  
 30 обрабатывали 1,0 М винилмагний бромида (104 мл) в течение 20 минут при 0°C.  
 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.  
 Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, и органический слой  
 отделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством простого  
 35 диэтилового эфира три раза. Объединенные органические слои промывали солевым  
 раствором, высушивали, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-  
 хроматографией на силикагеле, используя 20% этилацетат в гексанах, получая целевое  
 соединение.

#### Соединение 234В

4-метокси-4-винилтетрагидро-2Н-пиран

К раствору Соединения 234А (9,4 г) в тетрагидрофуране (150 мл) добавляли частями  
 40 60% гидрид натрия (5,28 г) при 0°C. После завершения добавления раствор нагревали  
 с обратным холодильником в течение трех часов. После охлаждения к этой суспензии  
 медленно добавляли диметилсульфат (8,41 мл). Раствор нагревали с обратным  
 45 холодильником в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и гидролизовали  
 холодным насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. После экстракции простым  
 диэтиловым эфиром несколько раз, объединенные органические слои промывали  
 солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток  
 очищали флэш-хроматографией на колонке на силикагеле, используя смесь 1-10%



этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 234С

4-метокситетрагидро-2Н-пиран-4-карбальдегид

Соединение 234В (4,3 г) в тетрагидрофуране (200 мл) и вода (67 мл) обрабатывали 4%-ой четырехокисью осмия в воде (9,24 мл). К этому раствору порциями добавляли йоднокислый калий (13,91 г) более чем 2 часа. Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду к смеси, сопровождаемой повторными экстракциями простым диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя смесь 5-20% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 234D

(4-метокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол

Соединение 234С (1,8 г) в 2-пропанол (28 мл) и воде (7 мл) охлаждали до 0°C. К этому раствору добавляли боргидрид натрия (0,709 г). Раствор перемешивали и давали нагреться до комнатной температуры за 3 часа. Реакционную смесь гасили ацетоном и перемешивали в течение еще 1 часа. Прозрачную жидкость отделяли от твердого вещества декантацией. Дополнительное количество этилацетата использовали для промывки твердого вещества, и смесь декантировали. Объединенные органические растворы концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеля с элюированием смесью 1:1 этилацетат:гексан, получая целевое соединение.

Соединение 234Е

4-((4-метокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол Соединением 234D в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 234F

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-метокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 234Е в процедуре для Соединения 11D.

$^1H$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,68 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,04-8,07 (м, 2H), 7,50-7,53 (м, 3H), 7,45 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,65-3,67 (м, 2H), 3,53-3,56 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,10 (с, 4H), 2,86 (с, 2H), 2,30 (с, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,61-1,74 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 235

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-ил}окси]-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 235А

(R)-3-(2-нитро-4-сульфамойлфеноксипирролидин-1-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол (R)-3-гидроксипирролидин-1-трет-бутилкарбоксилатом в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 235В

(R)-3-(4-(N-(2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)сульфамойл)-2-нитрофеноксипирролидин-1-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 235А в процедуре для Соединения 1G.

#### Соединение 235С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[  
5 (4-{[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}-3-нитрофенил)сульфонил]-  
-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

К раствору Соединения 235В (0,230 г) в дихлорметане (3 мл) добавляли  
трифторуксусную кислоту (0,377 мл). После перемешивания в течение 4 часов,  
реакционную смесь концентрировали, затем растворяли в дихлорметане (3 мл) и  
10 обрабатывали 1,3-дифторпропан-2-оном (0,028 г), затем триацетоксиборгидридом  
натрия (0,078 г). После перемешивания в течение 4 часов, реакционную смесь гасили  
добавлением насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и дихлорметана (5 мл).

Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (250 мл) и добавляли насыщенный  
водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (100 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым  
15 раствором (100 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и  
концентрировали. Растирание с ацетонитрилом давало целевое соединение.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,03 (с, 2H),  
7,52 (д, 3H), 7,35 (д, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,75-6,60 (м, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,17-5,06  
20 (м, 1H), 4,60 (д, 4H), 2,98 (д, 12H), 2,37-2,02 (м, 6H), 1,96 (с, 3H), 1,39 (с, 2H), 0,93 (с, 6H).

#### Соединение 236

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[  
(3-нитро-4-{[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло  
[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 236А

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-  
1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-(пиперазин-1-иламино)фенилсульфонил)  
бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1А Соединением 232D в процедуре  
30 для Соединения 1В.

#### Соединение 236В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[  
(3-нитро-4-{[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло  
[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

35 Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат  
Соединением 236А и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид оксетан-3-оном в процедуре  
для Соединения 1А.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (ушир.с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,53 (д,  
40 1H), 8,04 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,53 (м, 4H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (м,  
1H), 6,18 (д, 1H), 4,55 (т, 2H), 4,44 (т, 2H), 3,47 (м, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,88 (м, 4H), 2,74 (м,  
4H), 2,09 (м, 11H), 1,38 (т, 2H), 0,91 (с, 6H).

#### Соединение 237

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[  
45 (3-нитро-4-{[4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил]амино}фенил)сульфонил]-  
-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат  
Соединением 236А и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид дигидро-2H-пиран-4(3H)-оном  
в процедуре для Соединения 1А.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (ушир.с, 1H), 9,27 (д, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,44 (м, 2H), 8,12 (д, 1H), 7,68 (м, 3H), 7,44 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,51 (м, 2H), 4,02 (м, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,91 (м, 5H), 2,76 (с, 2H), 2,38 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,39 (м, 7H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 238

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(3R)-тетрагидрофуран-3-иламино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 238А

(R)-3-нитро-4-(тетрагидрофуран-3-иламино)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя дигидрохлорид 4-метилпиперазин-1-амина (R)-тетрагидрофуран-3-амином в процедуре для Соединения 6А.

Соединение 238В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(3R)-тетрагидрофуран-3-иламино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 238А и Соединение 1Е Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,19 (м, 2H), 7,97 (д, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,05 (м, 2H), 6,96 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,22 (д, 1H), 4,31 (м, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,04 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,33 (м, 1H), 2,18 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 239

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(4,4-дифторциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 239А

(4,4-дифторциклогексил)метил-трет-бутилкарбамат

(4-Оксоциклогексил)метил-трет-бутилкарбамат (5 г) и трифторид диэтиламиносеры (7,45 г) перемешивали в дихлорметане (100 мл) в течение 24 часов. Смесь гасили буфером с рН 7 (100 мл) и вливали в простой эфир (400 мл). Полученный раствор отделяли, и органический слой промывали дважды водой и однократно солевым раствором и затем концентрировали, получая сырой продукт и фторолефиновый побочный продукт в отношении 3:2. Сырой материал забирали в тетрагидрофуране (70 мл) и воде (30 мл) и добавляли N-метилморфолин-N-оксид (1,75 г), и OsO<sub>4</sub> (2,5 вес.% раствор в трет-бутаноле), и смесь перемешивали в течение 24 часов. Затем добавляли Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 г), и смесь перемешивали в течение 30 минут. Смесь затем разбавляли простым эфиром (300 мл), и полученный раствор отделяли и промывали дважды водой и однократно солевым раствором и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле с использованием 5-10% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 239В

(4,4-дифторциклогексил)метанамин

Раствор Соединения 239А (3 г) в дихлорметане (35 мл), трифторуксусной кислоте (15 мл) и триэтилсилане (1 мл) перемешивали в течение 2 часов. Раствор концентрировали, затем концентрировали из толуола и оставляли под высоким вакуумом в течение 24 часов. Полутвердое вещество забирали в простом эфире/гексане и

фильтровали, получая целевое соединение в форме соли трифторуксусной кислоты.

Соединение 239С

4-((4,4-дифторциклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин

5 Соединением 239В в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 239D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{{[4,4-дифторциклогексил]метил}амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

10 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 239С в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 12,40 (с, 1H), 11,61 (ушир.с, 1H), 8,53 (м, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,32 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 7,00 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,32 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 3,37 (м, 4H), 3,06 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,18 (м, 15 4H), 1,97 (м, 4H), 1,81 (м, 4H), 1,38 (м, 2H), 1,20 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 240

N-({4-[(1-трет-бутилпиперидин-4-ил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

20

Соединение 240А

4-(1-трет-бутилпиперидин-4-иламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид  
К смеси 4-фтор-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамида (307 мг) и Соединения 227А (156 мг) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли основание Ханига (1 мл). Смесь перемешивали в течение 3 дней. Смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и 25 водой (100 мл) и перемешивали, пока твердое вещество не перешло в раствор. Слои разделяли, и органическую фазу промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации объединенные водные слои экстрагировали снова этилацетатом, и объединенную органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После 30 фильтрации растворитель выпаривали, получая целевое соединение.

Соединение 240В

N-({4-[(1-трет-бутилпиперидин-4-ил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

35

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 240А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,53 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,55 (д, 2H), 7,44 (д, 1H), 7,33 (м, 3H), 7,05 (д, 2H), 6,92 (м, 1H), 6,62 (дд, 1H), 40 6,43 (м, 1H), 6,29 (д, 2H), 3,79 (м, 1H), 3,05 (м, 6H), 2,73 (с, 3H), 2,19 (м, 8H), 1,96 (с, 3H), 1,27 (м, 12H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 241

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-{{[4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил]метил}амино}-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

45

Соединение 241А

2-((4-сульфамоил-2-(трифторметилсульфонил)фениламино)метил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин 2-

(аминометил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилатом и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид 4-фтор-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамидом в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 241B

5 2-((4-(N-(2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)сульфамоил)-2-(трифторметилсульфонил)фениламино)метил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 241A и Соединение 1E Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

10 Соединение 241C

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-(морфолин-2-илметиламино)-3-(трифторметилсульфонил)фенилсульфонил)бензамид

15 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1A Соединением 241B в процедуре для Соединения 1B.

Соединение 241D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-({[4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

20 Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат Соединением 241C и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид оксетан-3-оном в процедуре для Соединения 1A.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,41 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,54 (т, 2H), 4,43 (м, 2H), 3,85 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,39 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (ушир.с, 2H), 2,69 (д, 1H), 2,56 (д, 1H), 2,21 (ушир.с, 4H), 2,15 (т, 2H), 1,94 (м, 3H), 1,76 (т, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 242

30 N-[(5-хлор-6-{[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 242A

5-хлор-6-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)пиридин-3-сульфонамид

35 Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 40A в процедуре для Соединения 138D.

Соединение 242B

40 N-[(5-хлор-6-{[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 242A в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,51-7,53 (м, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,33-7,35 (м, 2H), 7,03-7,05 (м, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,42 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,69-3,71 (м, 3H), 3,48-3,53 (м, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,14-2,20 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,65-1,76 (м, 4H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 243

N-({5-хлор-6-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 243А

5 5-хлор-6-(1-циклопропилпиперидин-4-иламино)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-хлор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 40А, дигидрохлорид 4-метилпиперазин-1-амина 1-циклопропилпиперидин-4-амином и N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-тетраметилэтан-1,2-диамин основанием Ханига в процедуре для Соединения 6А.

10 Соединение 243В

N-({5-хлор-6-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

15 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 243А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 7,88 (д, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,50 (м, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,97 (ушир.д, 1Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,40 (м, 1Н), 6,16 (д, 1Н), 4,04 (м, 1Н), 3,03 (ушир.м, 6Н), 2,73 (с, 2Н), 2,42 (ушир.м, 2Н), 2,18 (ушир.м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,80 (м, 3Н), 1,62 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,91 (с, 6Н), 0,47 (м, 2Н), 0,40 (ушир.м, 2Н).

Соединение 244

25 N-[(5-хлор-6-[(2*S*)-4-(цианометил)морфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 244А

(*S*)-2-((3-хлор-5-сульфамойлпиридин-2-илокси)метил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

30 Целевое соединение получали, заменяя тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-метанол (*S*)-2-(гидроксиметил)-морфолин-4-трет-бутилкарбоксилатом и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 40А в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 244В

(*S*)-5-хлор-6-(морфолин-2-илметокси)пиридин-3-сульфонамид

35 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 113А Соединением 244А в процедуре для Соединения 134А.

Соединение 244С

(*S*)-5-хлор-6-((4-(цианометил)морфолин-2-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 134А Соединением 244В и метилйодид 2-бромацетонитрилом в процедуре для Соединения 134В.

40 Соединение 244D

N-[(5-хлор-6-[(2*S*)-4-(цианометил)морфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

45 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 244С в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 12,99 (с, 1Н), 9,09 (д, 1Н), 8,70 (д, 1Н), 8,42 (д, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 7,66 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,53 (д, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 4,55 (дд, 1Н), 4,43 (дд, 1Н), 4,05 (м, 1Н), 3,85 (д, 1Н), 3,76 (с, 2Н), 3,63 (дт, 1Н), 3,06 (м, 4Н),

2,91 (д, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,58 (д, 1H), 2,51-2,44 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 245

5 N-[(5-хлор-6-{{(2S)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил}метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{{2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил}метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 245А

(S)-5-хлор-6-((4-(2-(диметиламино)ацетил)морфолин-2-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

10 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 134А Соединением 244В и метилйодид гидрохлоридом 2-(диметиламино)ацетилхлорида в процедуре для Соединения 134В.

Соединение 245В

15 N-[(5-хлор-6-{{(2S)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил}метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{{2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил}метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 245А в процедуре для Соединения 130D.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (с, 1H), 9,09 (д, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,85-4,46 (м, 3H), 4,45-3,87 (м, 3H), 3,50 (м, 1H), 3,37 (дд, 1H), 3,21 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,86 (т, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,27 (м, 8H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 246

25 N-[(5-хлор-6-{{(2R)-4-(цианометил)морфолин-2-ил}метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{{2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил}метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 246А

30 (R)-2-((3-хлор-5-сульфамоилпиридин-2-илокси)метил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя тетрагидро-2H-пиран-4-ил-метанол (R)-2-(гидроксиметил)-морфолин-4-трет-бутилкарбоксилатом и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 40А в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 246В

35 (R)-5-хлор-6-(морфолин-2-илметокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 113А Соединением 246А в процедуре для Соединения 134А.

Соединение 246С

(R)-5-хлор-6-((4-(цианометил)морфолин-2-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

40 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 134А Соединением 246В и метилйодид 2-бромацетонитрилом в процедуре для Соединения 134В.

Соединение 246D

45 N-[(5-хлор-6-{{(2R)-4-(цианометил)морфолин-2-ил}метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{{2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил}метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 246С в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 12,99 (с, 1H), 9,09 (д, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,42 (д, 1H),

8,12 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,55 (дд, 1H), 4,43 (дд, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,85 (д, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,63 (дт, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,91 (д, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,58 (д, 1H), 2,51-2,44 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

5 Соединение 247

N-[(5-хлор-6-{{(2R)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил}метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{{2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил}метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 247А

10 (R)-5-хлор-6-((4-(2-(диметиламино)ацетил)морфолин-2-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 134А Соединением 246В и метилйодид гидрохлоридом 2-(диметиламино)ацетилхлорида в процедуре для Соединения 134В.

15 Соединение 247В

N-[(5-хлор-6-{{(2R)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил}метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{{2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил}метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

20 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 247А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (с, 1H), 9,09 (д, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,85-4,46 (м, 3H), 4,45-3,87 (м, 3H), 3,50 (м, 1H), 3,37 (дд, 1H), 3,21 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,86 (т, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,27 (м, 8H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

25 Соединение 248

4-(4-{{2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил}метил}пиперазин-1-ил)-N-{{5-фтор-6-{{(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси}пиридин-3-ил}сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 248А

30 5-бром-3-фтор-2-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин

Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид 5-бром-2,3-дифторпиридином и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол Соединением 37С в процедуре для Соединения 24А.

35 Соединение 248В

5-фтор-6-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-ил-трет-бутилкарбамат

40 Соединение 248А (0,308 г), трет-бутилкарбамат (0,141 г), ацетат палладия(II) (0,011 г), Xantphos (0,043 г) и карбонат цезия (0,489 г) объединяли с диоксаном (5,0 мл) в ампуле на 20 мл, оборудованной магнитной мешалкой. Ампулу промывали азотом, закупоривали и перемешивали при 100°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество ацетата палладия(II) (0,011 г), Xantphos (0,043 г) и трет-бутилкарбамата (0,141 г), и нагревание продолжали при 100°C в течение 8 часов. Охлажденную реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Концентрат  
45 хроматографировали на силикагеле с использованием 7-25% этилацетата в гексанах в качестве элюента.

Соединение 248С



5-фтор-6-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонилхлорид

При охлаждении льдом, тионилхлорид (1,563 мл) добавляли по каплям за 20 минут к воде (9 мл). Смесь перемешивали в течение 12 часов, получая SO<sub>2</sub>-содержащий раствор.

Отдельно Соединение 248В (0,295 г) добавляли при 0°C к смеси 1,4-диоксана (3,2 мл) и концентрированной HCl (8 мл). После перемешивания в течение 15 минут, добавляли по каплям раствор нитрита натрия (0,065 г) в воде (2 мл), и перемешивание продолжали при 0°C в течение 3 часов. Хлорид меди(I) (0,042 г) и затем свежеполученный раствор диазотированного материала добавляли последовательно к предварительно полученному SO<sub>2</sub>-содержащему раствору. Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут и затем экстрагировали этилацетатом (2×125 мл). Объединенные экстракты высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Концентрат хроматографировали на силикагеле с 5% этилацетатом в гексанах в качестве элюента.

Соединение 248D

5-фтор-6-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Соединение 248С (0,08 г) в изопропанол (2 мл) при 0°C обрабатывали гидроксидом аммония (1,697 мл), перемешивали в течение ночи и затем концентрировали досуха. Полученное твердое вещество суспендировали в воде, фильтровали, промывали водой и высушивали под высоким вакуумом, получая целевое соединение.

Соединение 248E

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-фтор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 248D в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 9,03 (д, 1H), 8,44 (дд, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,77 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,80 (м, 4H), 3,08 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,88 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 250

N-({5-хлор-6-[3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-метилпропокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 250А

5-хлор-6-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол (3-метилоксетан-3-ил)метанолом и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 40А в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 250В

N-({5-хлор-6-[3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-метилпропокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 250А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 9,22 (д, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,66 (т, 2H), 7,43-7,46 (м, 2H), 7,04-7,09 (м, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,45-6,54 (м, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,81-3,84 (м, 2H), 3,74 (д, 2H), 3,03-3,11 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,10-

2,17 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 1,16 (с, 3Н), 0,94 (с, 6Н)

Соединение 251

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло [2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 251А

5-бром-6-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол (4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанолом и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид 5-бром-6-хлорпиридин-3-сульфонамидом в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 251В

6-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

К суспензии 5-бром-6-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамида (200 мг) и циклогексена (0,549 мл) в этилацетате (10 мл) добавляли 10% палладий на углероде (57,6 мг). Суспензию перемешивали в течение 60 минут при 120°C. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией с обращенной фазой (С18, 150 г, 10%-100% ацетонитрил/Н<sub>2</sub>О/0,1% трифторуксусной кислоты).

Соединение 251С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло [2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 251В в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,06 (с, 1Н), 9,29 (д, 1Н), 8,50 (дд, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 8,07 (д, 1Н), 7,66-7,70 (м, 1Н), 7,64 (д, 1Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,84 (д, 1Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,52 (д, 1Н), 6,49 (дд, 1Н), 4,50 (д, 2Н), 3,81-3,89 (м, 2Н), 3,70-3,81 (м, 2Н), 3,02-3,12 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,26 (т, 2Н), 2,10-2,18 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,77-1,94 (м, 4Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

Соединение 252

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-([4-(1,3-дифторпропан-2-ил)морфолин-2-ил]метил)амино)-3-нитрофенил}сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 252А

(4-(1,3-дифторпропан-2-ил)морфолин-2-ил)метил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 1,3-дифторпропан-2-оном и пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат морфолин-2-илметил-трет-бутилкарбаматом в процедуре для Соединения 1А.

Соединение 252В

(4-(1,3-дифторпропан-2-ил)морфолин-2-ил)метанамин

Раствор Соединения 252А (538 мг) в диоксане (4 мл) обрабатывали 4,0М HCl в растворе в диоксане (1,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали без дальнейшей очистки.

Соединение 252С

4-((4-(1,3-дифторпропан-2-ил)морфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин Соединением 252В в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 252D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{  
5 [4-({[4-(1,3-дифторпропан-2-ил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-  
2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 252С и Соединение 1Е Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,64 (с, 1Н), 8,59 (т, 1Н), 8,57 (д, 1Н),  
10 8,04 (д, 1Н), 7,83 (дд, 1Н), 7,51 (м, 3Н), 7,33 (д, 2Н), 7,07 (д, 1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,66 (дд, 1Н),  
6,39 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,69 (т, 2Н), 4,57 (т, 2Н), 3,85 (м, 1Н), 3,70 (м, 1Н), 3,52 (м, 2Н),  
3,41 (м, 2Н), 3,07 (ушир.с, 4Н), 2,91 (д, 1Н), 2,74 (м, 3Н), 2,59 (м, 1Н), 2,43 (м, 1Н), 2,20 (м,  
4Н), 2,15 (м, 2Н), 1,95 (ушир.с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 253

15 N-[(5-хлор-6-{[1-(цианометил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-  
(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-  
пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 253А

20 4-((3-хлор-5-сульфамойлпиридин-2-илокси)метил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат  
Целевое соединение получали, заменяя тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол 4-  
(гидроксиметил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилатом и 4-фтор-3-  
нитробензолсульфонамид Соединением 40А в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 253В

25 5-хлор-6-(пиперидин-4-илметокси)пиридин-3-сульфонамид дитрифторуксусной  
кислоты

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 39А Соединением 253А в процедуре для Соединения 39В.

Соединение 253С

30 5-хлор-6-((1-(цианометил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид  
Соединение 253В (0,061 г), 2-хлорацетонитрил (0,017 г), карбонат натрия (0,025 г) и  
N,N-диметилформаид (1 мл) объединяли в ампуле на 4 мл и нагревали при 60°C в  
течение ночи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали  
водой и солевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали.

35 Концентрат хроматографировали на силикагеле с использованием 2-10% метанола в  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента.

Соединение 253D

40 N-[(5-хлор-6-{[1-(цианометил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-  
(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-  
пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 253С в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,04 (с, 1Н), 9,14 (д, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 8,10 (д, 1Н),  
45 7,66 (т, 2Н), 7,44 (м, 2Н), 7,07 (м, 2Н), 6,74 (дд, 1Н), 6,50 (м, 2Н), 4,18 (д, 2Н), 3,64 (с, 2Н),  
3,05 (с, 4Н), 2,77 (м, 4Н), 2,24 (м, 4Н), 2,13 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,69 (м, 3Н), 1,41 (м, 4Н),  
0,93 (с, 6Н).

Соединение 254

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{

[4-((3R)-1-[2-(2-метоксиэтокси)этил]пирролидин-3-ил)амино)-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 254А

(R)-3-(2-нитро-4-сульфоамилолфениламино)пирролидин-1-трет-бутилкарбоксилат

5 Целевое соединение получали, заменяя 1-(тетрагидропиран-4-ил)метиламин (R)-3-аминопирролидин-1-трет-бутилкарбоксилатом в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 254В

(R)-3-нитро-4-(пирролидин-3-иламино)бензолсульфонамид

10 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 113А Соединением 254А в процедуре для Соединения 134А.

Соединение 254С

(R)-4-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)пирролидин-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

15 К раствору (R)-3-нитро-4-(пирролидин-3-иламино)бензолсульфонамида (440 мг) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли карбонат натрия (132 мг) и 1-бром-2-(2-метоксиэтокси)этан (0,155 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 18 часов и после обработки водой, сырой продукт очищали на силикагеле в градиенте 2,5-10% метанола в метиленхлориде, получая целевое соединение.

Соединение 254D

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-((3R)-1-[2-(2-метоксиэтокси)этил]пирролидин-3-ил)амино]-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил-окси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 254С в процедуре для Соединения 130D.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 12,96 (м, 1H), 9,25 (м, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,66 (т, 1H) 7,64 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,82 (д, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,55 (м, 1H), 6,47 (м, 1H), 5,26 (ушир.с, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,63 (м, 4H), 3,53 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,07 (м, 4H), 2,89-2,81 (м, 2H), 2,78 (с, 2H), 2,75-2,66 (м, 3H), 2,37 (м, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,24-2,18 (м, 1H), 2,15 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

30 Соединение 255

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-({[(3R)-1-(N,N-диметилглицил)пирролидин-3-ил]амино})-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

35 Соединение 255А

(R)-4-(1-(2-(диметиламино)ацетил)пирролидин-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

40 Целевое соединение получали, заменяя 1-бром-2-(2-метоксиэтокси)этан 2-(диметиламино)ацетилхлоридом, соляной кислотой в процедуре для Соединения 254С, кроме того, что реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов.

Соединение 255В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-({[(3R)-1-(N,N-диметилглицил)пирролидин-3-ил]амино})-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

45 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 255А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,01 (д, 1H), 9,26 (м, 1H), 8,46-8,33 (м, 3H), 8,14 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 7,01-6,89 (м, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,55 (м, 1H), 6,48

(м, 1H), 5,32 (ушир.с, 1H), 4,27-4,14 (м, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,82-3,62 (м, 3H), 3,27-3,15 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,34 (2, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,30-2,20 (м, 3H), 2,15 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,87-1,81 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 256

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-{[1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 256A

3-(2-нитро-4-сульфамоилфениламино)азетидин-1-трет-бутилкарбоксилат

10 Целевое соединение получали, заменяя 4-метилпиперазин-1-амин дигидрохлорид 3-аминоазетидин-1-трет-бутилкарбоксилатом в процедуре для Соединения 6A.

Соединение 256B

4-(азетидин-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

15 Целевое соединение получали, заменяя (S)-1-трет-бутил-2-метил-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилат Соединением 256A в процедуре для Соединения 168A.

Соединение 256C

3-нитро-4-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-иламино)бензолсульфонамид

20 Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат Соединением 256B и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 3-оксетаном в процедуре для Соединения 1A.

Соединение 256D

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-нитро-4-{[1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 256C в процедуре для Соединения 11D.

30 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,04 (с, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,48 (дд, 1H), 4,66 (т, 2H), 4,58 (м, 2H), 4,23 (м, 1H), 3,71 (м, 3H), 3,12 (дд, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,14 (т, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 257

35 N-[(5-хлор-6-{[1-(цианометил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 257A

40 4-((3-хлор-5-сульфамоилпиридин-2-илокси)метил)-4-фторпиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол Соединением 126A и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 40A в процедуре для Соединения 24A.

Соединение 257B

45 5-хлор-6-((4-фторпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид дитрифторукусной кислоты

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 39A Соединением 257A в процедуре для Соединения 39B.

Соединение 257C

5-хлор-6-((1-(цианометил)-4-фторпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид  
 Соединение 257В (0,166 г) в ацетонитриле (3 мл) обрабатывали 2-хлорацетонитрилом (0,027 г) и карбонатом натрия (0,064 г), нагревали при 60°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и хроматографировали на силикагеле с от 0 до 3% метанола в СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента. Полученное твердое вещество суспендировали в воде, фильтровали, промывали водной и простым диэтиловым эфиром и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 80°C.

#### Соединение 257D

N-[(5-хлор-6-[[1-(цианометил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси]пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 257С в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,05 (с, 1Н), 9,12 (д, 1Н), 8,72 (д, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 8,10 (д, 1Н), 7,66 (м, 2Н), 7,44 (м, 2Н), 7,07 (м, 2Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,50 (м, 2Н), 4,49 (д, 2Н), 3,72 (с, 2Н), 3,06 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,73 (м, 4Н), 2,26 (т, 2Н), 2,13 (м, 4Н), 2,07 (м, 2Н), 1,90 (м, 4Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

#### Соединение 258

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-({[(2R)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил}сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 258А

(S)-2-(тозилоксиметил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

К раствору (S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилата (1 г) в дихлорметане (50 мл) добавляли триэтиламин (1,604 мл) и 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (1,097 г). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 72 часов. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом (50 мл) и соевым раствором (100 мл). Слой солевого раствора экстрагировали метиленхлоридом (75 мл). Объединенные органические фракции высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой материал очищали на колонке с силикагелем с элюированием с градиентом 15-65% этилацетата в гексане, получая целевое соединение.

#### Соединение 258В

(S)-2-(азидометил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

Раствор Соединения 258А (1,66 г) и азиды натрия (0,581 г) в безводном N,N-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали и концентрировали досуха. Остаток забирали в 5%-ом водном растворе карбоната натрия и экстрагировали метиленхлоридом. Органический раствор высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали, получая твердое вещество.

#### Соединение 258С

(R)-2-(аминометил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

Это соединение получали гидрированием Соединения 258В под 60 psi водорода на 10%-ом палладии на углеводе в метаноле в течение 24 часов с последующими фильтрацией и выпариванием растворителя.

#### Соединение 258D

(R)-2-((2-нитро-4-сульфамоилфениламино)метил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин

Соединением 258С в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 258E

(S)-4-(морфолин-2-илметиламино)-3-нитробензолсульфонамид

5 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 113А Соединением 258D в процедуре для Соединения 134А.

Соединение 258F

(R)-4-((4-(2-(диметиламино)ацетил)морфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

10 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 134А Соединением 258E и метилйодид гидрохлоридом 2-(диметиламино)ацетилхлорида в процедуре для Соединения 134В.

Соединение 258G

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 258F в процедуре для Соединения 130D.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (с, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,87 (ушир.с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,94 (дд, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,55 (дд, 1H), 4,20 (дд, 1H), 3,95-3,76 (м, 2H), 3,60-3,40 (м, 3H), 3,32 (дд, 1H), 3,25-3,12 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,80 (м, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (с, 6H), 2,23 (с, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 259

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 259А

(R)-2-(тозилоксиметил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

30 Целевое соединение получали, заменяя (S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат (R)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилатом в процедуре для Соединения 258А.

Соединение 259В

(R)-2-(азидометил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

35 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 258А Соединением 259А в процедуре для Соединения 258В.

Соединение 259С

(S)-2-(аминометил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

40 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 258В Соединением 259В в процедуре для Соединения 258С.

Соединение 259D

(S)-2-((2-нитро-4-сульфамоилфениламино)метил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

Соединением 259С в процедуре для Соединения 1F.

45 Соединение 259E

(R)-4-(морфолин-2-илметиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 113А Соединением 259D в процедуре для Соединения 134А.

Соединение 259F

(S)-4-((4-(2-(диметиламино)ацетил)морфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 134А Соединением 259Е и метилйодид гидрохлоридом 2-(диметиламино)ацетилхлорида в процедуре для

5 Соединения 134В.

Соединение 259G

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

10 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 259F в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,00 (с, 1Н), 9,27 (д, 1Н), 8,87 (ушир.с, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,34 (дд, 1Н), 8,10 (дд, 1Н), 7,66 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,94 (дд, 1Н), 6,75 (д, 1Н), 6,54 (с, 1Н), 6,48 (с, 1Н), 4,55 (дд, 1Н), 4,20 (дд, 1Н), 3,95-3,76 (м, 2Н), 3,60-3,40 (м, 3Н), 3,32 (дд, 1Н), 3,25-3,12 (м, 2Н), 3,07 (м, 4Н), 2,80 (м, 1Н), 2,77 (с, 2Н), 2,26 (с, 6Н), 2,23 (с, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

15

Соединение 260

N-[(5-хлор-6-{[1-(N,N-диметилглицил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

20

Соединение 260А

5-хлор-6-((1-(2-(диметиламино)ацетил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Соединение 253В (0,061 г), 2-(диметиламино)ацетилхлорид, соляную кислоту (0,061 г) и карбонат натрия (0,032 г) объединяли в ампуле на 4 мл с N,N-диметилформамидом (2 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней. Добавляли дополнительные количества 2-(диметиламино)ацетилхлорида, соляной кислоты (0,037 г), карбоната натрия (0,032 г) и N,N-диметилформамида (1 мл), и перемешивание продолжали в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с от 0 до 20% метанола в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента.

25

30

Соединение 260В

N-[(5-хлор-6-{[1-(N,N-диметилглицил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

35

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 260А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 12,91 (с, 1Н), 9,16 (д, 1Н), 8,75 (д, 1Н), 8,51 (д, 1Н), 8,33 (д, 1Н), 7,70 (д, 1Н), 7,62 (д, 1Н), 7,45 (м, 2Н), 7,09 (м, 2Н), 6,77 (дд, 1Н), 6,60 (д, 1Н), 6,45 (д, 1Н), 4,81 (д, 1Н), 4,15 (м, 3Н), 3,24 (м, 2Н), 3,04 (м, 4Н), 2,89 (м, 1Н), 2,79 (с, 2Н), 2,53 (м, 1Н), 2,29 (м, 6Н), 2,26 (м, 2Н), 2,18 (м, 4Н), 1,98 (м, 2Н), 1,91 (м, 1Н), 1,71 (м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 1,25 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

40

45

Соединение 261

N-[(5-хлор-6-[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид



## Соединение 261А

(R)-3-(3-хлор-5-сульфамоилпиридин-2-илокси)пирролидин-1-трет-бутилкарбоксилат  
Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид

Соединением 40А и (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол (R)-3-гидроксипирролидин-1-трет-бутилкарбоксилатом в процедуре для Соединения 24А.

## Соединение 261В

(R)-5-Хлор-6-(пирролидин-3-илокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (4-(1,3-дифторпропан-2-ил)морфолин-2-ил)метил-трет-бутилкарбамат Соединением 261А в процедуре для Соединения 252В.

## Соединение 261С

(R)-5-хлор-6-(1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-илокси)пиридин-3-сульфонамид

Смесь Соединения 261В (353 мг), 1,1-дифтор-2-йодэтана (268 мг), карбоната натрия (283 мг) в N,N-диметилформамиде (10 мл) нагревали при 80°C в течение ночи.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом.

Органическую фазу промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали с использованием градиента от 0,5 до 3% метанола в дихлорметане, получая целевое соединение.

## Соединение 261D

N-[(5-хлор-6-[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]окси]пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 261С в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,55 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,35 (м, 3H), 7,05 (д, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,24 (д, 1H), 6,25-5,97 (м, 1H), 5,39 (м, 1H), 2,98 (м, 6H), 2,86 (м, 6H), 2,55 (м, 2H), 2,24 (м, 7H), 1,96 (с, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

## Соединение 262

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(3R)-1-(цианометил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 262А

(R)-4-(1-(цианометил)пирролидин-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 1-бром-2-(2-метоксиэтокси)этан 2-бромацетонитрилом в процедуре для Соединения 254С.

## Соединение 262В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(3R)-1-(цианометил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 262А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,03 (с, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,67-7,64 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,81 (д, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,54 (м, 1H), 6,48 (м, 1H), 5,15 (ушир.с, 1H), 4,10 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,93-2,86 (м, 2H), 2,80-2,77 (м, 3H), 2,61-2,53 (м, 1H), 2,31-2,21 (м, 3H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,75-1,68 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (м, 6H).

## Соединение 263

4-{4-[(4'-хлорбифенил-2-ил)метил]-4-метоксипиперидин-1-ил}-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-  
b]пиридин-5-илокси)бензамид

## 5 Соединение 263А

1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-трет-бутилкарбоксилат

Гидрид натрия (6,63 г, 60% в минеральном масле) добавляли к триметилсульфоксоний йодиду (36,5 г) в диметилсульфоксиде (150 мл) и тетрагидрофуране (150 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Добавляли 4-оксопиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат (25,4 г), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в воду (800 мл) и экстрагировали три раза простым эфиром. Объединенные экстракты промывали три раза водой и соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая сырой продукт, который использовали без дальнейшей очистки.

## 15 Соединение 263В

4-(2-(бензилокси)бензил)-4-гидроксипиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

(2-(Бензилокси)фенил)магний бромид (33,8 мл, 1М) при 0°C за 10 минут добавляли к раствору Соединения 263А (6,0 г) и CuI (1,07 г) в тетрагидрофуране (220 мл). Реакционную смесь гасили буфером pH 7 (20 мл), экстрагировали дважды простым эфиром, и объединенные экстракты промывали соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле с использованием 2-20% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

## Соединение 263С

4-гидрокси-4-(2-гидроксибензил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

25 Соединение 263В (11,5 г) и метанол (120 мл) добавляли к никелю Ренея (1,150 г) в толстостенном сосуде для реакций под давлением SS на 250 мл и перемешивали в течение 1 часа при 30 psi под водородом. Смесь фильтровали через нейлоновую мембрану, и раствор концентрировали, получая целевое соединение.

## Соединение 263D

30 4-гидрокси-4-(2-(трифторметилсульфонилокси)бензил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

Смесь Соединения 263С (4,6 г), N-фенилбис(трифторметансульфонимид) (5,88 г) и основания Ханига (2,88 мл) в дихлорметане (100 мл) перемешивали в течение 24 часов. Смесь концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием 5-50% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

## Соединение 263Е

4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

35 Смесь Соединения 263D (4,3 г), 4-хлорфенилбороновой кислоты (1,84 г), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,91 г) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (0,36 г) в 2-метилтетрагидрофуране (50 мл) перемешивали при 70°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали и гасили водой (50 мл), экстрагировали дважды простым эфиром, и объединенные экстракты промывали соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле с использованием 5-30% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

## Соединение 263F

4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)-4-метоксипиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

Гидрид натрия (0,36 г, 60% в минеральном масле) добавляли к Соединению 263Е (4,3

г) в тетрагидрофуране (40 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Добавляли гексаметилфосфорамид (5 мл) и  $\text{CH}_3\text{I}$  (2,34 мл), и реакционную смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали и гасили водой (50 мл), экстрагировали дважды простым эфиром, и объединенные экстракты промывали соевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле с использованием 5-25% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 263G

4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)-4-метоксиперидин

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1A Соединением 263F в процедуре для Соединения 1B.

Соединение 263H

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)-4-метоксиперидин-1-ил)метилбензоат

Раствор Соединения 263G (1,4 г), Соединения 3H (1,06 г) и основания Ханига (0,75 мл) в диметилсульфоксиде (20 мл) перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали и гасили водой (200 мл), экстрагировали три раза простым эфиром, и объединенные экстракты промывали три раза водой и соевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле с использованием 5-50% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 263I

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)-4-метоксиперидин-1-ил)бензойная кислота

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3I Соединением 263H в процедуре для Соединения 3J.

Соединение 263J

4-{4-[(4'-хлорбифенил-2-ил)метил]-4-метоксиперидин-1-ил}-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 263I и Соединение 1F Соединением 96A в процедуре для Соединения 1G.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,71 (с, 1H), 11,58 (ушир.с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,28 (м, 5H), 7,11 (дд, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,41 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 4,54 (д, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,20 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,81 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,83 (м, 2H), 1,36 (м, 2H), 1,09 (м, 2H).

Соединение 264

4-{4-[(4'-хлорбифенил-2-ил)метил]-4-метоксиперидин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 263I в процедуре для Соединения 1G.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,71 (с, 1H), 11,40 (ушир.с, 1H), 8,62 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,44 (м, 3H), 7,28 (м, 5H), 7,13 (дд, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,41 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,31 (м, 4H), 3,20 (м, 2H), 2,97

(с, 3H), 2,81 (м, 2H), 2,73 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,38 (м, 2H), 1,25 (м, 2H), 1,09 (м, 2H).

Соединение 265

4-(4-{[9-(4-хлорфенил)-3-(1,3-дифторпропан-2-ил)-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-8-ил] метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил} сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 265A

4-(пиперидин-1-илметил)пиперидин-1-бензилкарбоксилат

К раствору 4-формилпиперидин-1-бензилкарбоксилата (12,5 г) в толуоле (120 мл) добавляли пиперидин (6,46 г). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в ловушке Дина-Старка в течение ночи. Смесь затем концентрировали под вакуумом, и остаток использовали непосредственно на следующей стадии.

Соединение 265B

9-оксо-3-азаспиро[5.5]ундец-7-ен-3-бензилкарбоксилат

К раствору Соединения 265A (15,88 г) в этаноле (300 мл) добавляли бут-3-енон (3,89 г). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Затем к смеси добавляли уксусную кислоту (30 мл), смесь снова перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Смесь затем концентрировали под вакуумом, и остаток разбавляли этилацетатом (400 мл) и промывали водой и соевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации и упаривания растворителя, очистка на колонке давала целевое соединение.

Соединение 265C

9-гидрокси-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-бензилкарбоксилат

Соединение 265B (21 г) и тетрагидрофуран (160 мл) добавляли к 5% влажному Pt-C (3,15 г) в толстостенном сосуде для реакций под давлением на 250 мл и перемешивали в течение 1 часа при 30 psi и комнатной температуре. Смесь фильтровали через нейлоновую мембрану, и фильтрат концентрировали под вакуумом, получая целевое соединение.

Соединение 265D

9-оксо-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-бензилкарбоксилат

К раствору Соединения 265C (8,0 г) в дихлорметане (200 мл) добавляли перйодинан Десса-Мартина (11,2 г). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (400 мл) и промывали 2н. водным раствором NaOH, водой и соевым раствором. После высушивания над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтрации, концентрация растворителя давала сырой продукт, который использовали непосредственно на следующей реакции без дальнейшей очистки.

Соединение 265E

9-хлор-8-формил-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-3-бензилкарбоксилат

Хлорангидрид фосфорной кислоты (2,33 мл) добавляли по каплям к охлажденному (0°C) раствору Соединения 265D (7,5 г) в N,N-диметилформамиде (10 мл) и дихлорметане (30 мл). Смесь затем перемешивали в течение ночи, после чего разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали водным раствором ацетата натрия, водой (3x) и соевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации и концентрации сырой продукт использовали непосредственно на следующей реакции без дальнейшей очистки.

Соединение 265F

9-(4-хлорфенил)-8-формил-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-3-бензилкарбоксилат

К смеси 4-хлорфенилбороновой кислоты (5,94 г), Соединения 265E (11,01 г), ацетата

палладия(II) (142 мг),  $K_2CO_3$  (13,2 г) и бромид тетрабутиламмония (10,2 г) добавляли воду (120 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (400 мл) и промывали водой (3×) и солевым раствором и высушивали над  $Na_2SO_4$ . После фильтрации и концентрации, остаток загружали на колонку и элюировали смесью 5-20% этилацетата в гексане, получая целевое соединение.

Соединение 265G

8-((4-(3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-9-(4-хлорфенил)-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-3-бензилкарбоксилат

К раствору Соединения 15F (1,37 г) и Соединения 265F (1,65 г) в дихлорметане (20 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,24 г). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали 2н. водным раствором NaOH, водой и солевым раствором. После высушивания над  $Na_2SO_4$ , смесь фильтровали, и растворитель выпаривали под вакуумом, получая целевое соединение.

Соединение 265H

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((9-(4-хлорфенил)-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

Соединение 265G (2 г) и тетрагидрофуран (10 мл) добавляли к 20%  $Pd(OH)_2-C$ , влажному (0,400 г), в толстостенном сосуде для реакций под давлением на 50 мл и перемешивали в течение 16 часов при 30 psi и комнатной температуре. Смесь фильтровали через нейлоновую мембрану, и выпаривание растворителя давало целевое соединение.

Соединение 265I

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((9-(4-хлорфенил)-3-(1,3-дифторпропан-2-ил)-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

К раствору Соединения 265H (320 мг) в дихлорметане (5 мл) добавляли 1,3-дифторацетон (139 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (157 мг). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали 2н. водным раствором NaOH, водой и солевым раствором. После высушивания над  $Na_2SO_4$ , смесь фильтровали, и растворитель выпаривали под вакуумом, получая целевое соединение.

Соединение 265J

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((9-(4-хлорфенил)-3-(1,3-дифторпропан-2-ил)-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

К раствору Соединения 265I (320 мг) в тетрагидрофуране (4 мл) и метаноле (2 мл) добавляли LiOH  $H_2O$  (120 мг), и раствор перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, тщательно нейтрализовали 1н. водным раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая целевое соединение.

Соединение 265K

4-(4-{[9-(4-хлорфенил)-3-(1,3-дифторпропан-2-ил)-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-8-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 265J в процедуре для Соединения 1G.

$^1H$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,61 (с, 1H), 8,49 (д, 2H), 7,72 (м, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,32 (д, 2H), 7,07 (м, 3H), 6,65 (дд, 1H), 6,35 (д, 1H), 6,20 (м, 1H), 4,66 (м, 2H),

4,50 (м, 2H), 3,84 (м, 2H), 3,04 (м, 5H), 2,70 (м, 6H), 2,23 (м, 6H), 2,00 (м, 4H), 1,35 (м, 12H).

Соединение 266

4-(4-{[9-(4-хлорфенил)-3-изопропил-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-8-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 266А

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((9-(4-хлорфенил)-3-изопропил-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

К раствору Соединения 265H (320 мг) в дихлорметане (5 мл) добавляли ацетон (143 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (157 мг). Смесь перемешивали в течение ночи.

Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали 2н. водным раствором NaOH, водой и соевым раствором. После высушивания над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, смесь фильтровали, и растворитель выпаривали под вакуумом, получая целевое соединение.

Соединение 266В

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((9-(4-хлорфенил)-3-изопропил-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 265I Соединением 266А в процедуре для Соединения 265J.

Соединение 266С

4-(4-{[9-(4-хлорфенил)-3-изопропил-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-8-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 266В в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,54 (с, 1H), 8,38 (м, 2H), 7,93 (д, 1H), 7,60 (м, 3H), 7,39 (м, 4H), 7,09 (д, 2H), 6,85 (д, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,27 (дд, 2H), 3,84 (м, 3H), 3,08 (м, 8H), 2,71 (с, 3H), 2,15 (м, 8H), 1,71 (м, 9H), 1,24 (м, 11H).

Соединение 267

4-(4-{[9-(4-хлорфенил)-3-(1,3-дифторпропан-2-ил)-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-8-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 265J и Соединение 1F Соединением 40B в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,56 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,06 (м, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,38 (м, 5H), 7,07 (м, 3H), 6,64 (дд, 1H), 6,33 (д, 1H), 6,23 (м, 1H), 4,68 (д, 2H), 4,52 (д, 2H), 4,21 (д, 2H), 3,86 (дд, 2H), 3,08 (м, 8H), 2,71 (м, 6H), 2,10 (м, 12H), 1,42 (м, 7H).

Соединение 268

4-(4-{[9-(4-хлорфенил)-3-изопропил-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-8-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 266В и Соединение 1F Соединением 40B в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,49 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,94 (дд, 2H), 7,60 (д, 1H), 7,35 (м, 4H), 7,08 (м, 2H), 6,61 (дд, 1H), 6,28 (дд, 2H), 4,18 (д, 2H), 3,85 (м, 2H), 3,05 (м, 7H), 2,71 (с, 3H), 2,25 (м, 6H), 2,02 (м, 2H), 1,63 (м, 8H), 1,30 (м, 9H).

Соединение 269

N-({5-хлор-6-[(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 269А

5 5-хлор-6-((4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид  
Соединение 257В (0,131 г) в N,N-диметилформамиде (3,0 мл) обрабатывали йодметаном (0,043 г) и карбонатом натрия (0,079 г) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней. N,N-диметилформамид удаляли при высоком вакууме, и концентрат хроматографировали на функционализированном амином  
10 силикагеле с от 0 до 2% метанола в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента.

Соединение 269В

N-({5-хлор-6-[(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

15 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 269А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,01 (с, 1H), 9,11 (д, 1H), 8,71 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H),  
20 4,49 (д, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,68 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 2,26 (м, 5H), 2,14 (т, 4H), 1,97 (м, 6H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 270

N-[(5-хлор-6-{[1-(N,N-диметилглицил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-  
25 1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 270А

5-хлор-6-((1-(2-(диметиламино)ацетил)-4-фторпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

30 Соединение 257В (0,131 г), 2-(диметиламино)ацетилхлорид, соляную кислоту (0,139 г) и карбонат натрия (0,048 г) объединяли в ампуле на 5 мл с N,N-диметилформамидом (3,0 мл) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Добавляли дополнительное количество карбоната натрия (0,048 г), затем 2-(диметиламино)ацетилхлорид, соляную кислоту (0,139 г), и перемешивание продолжали в течение второй  
35 ночи. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом, суспендировали в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, фильтровали, концентрировали и хроматографировали на функционализированном амином силикагеле с от 0 до 4% метанола в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента.

Соединение 270В

40 N-[(5-хлор-6-{[1-(N,N-диметилглицил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 270А в процедуре для Соединения 11D.

45 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,04 (с, 1H), 9,12 (д, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 4,66 (д, 1H), 4,52 (дд, 2H), 4,07 (д, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,30 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,35 (с, 6H), 2,26 (т, 2H), 2,14 (м, 4H), 2,05 (м, 2H), 1,97 (с, 2H),

1,81 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 271

4-{4-[(4'-хлорбифенил-2-ил)метил]-4-фторпиперидин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси) бензамид

Соединение 271A

4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)-4-фторпиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

Раствор Соединения 263E (2,0 г) и трифторида диэтиламиносеры (1,39 мл) в дихлорметане (40 мл) перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали дважды простым эфиром, и объединенные экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле, используя 5% этилацетат в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 271B

4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)-4-фторпиперидин

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1A Соединением 271A в процедуре для Соединения 1B.

Соединение 271C

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)метилбензоат

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 263G Соединением 271B в процедуре для Соединения 263H.

Соединение 271D

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)бензойная кислота

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3I Соединением 271C в процедуре для Соединения 3J.

Соединение 271E

4-{4-[(4'-хлорбифенил-2-ил)метил]-4-фторпиперидин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси) бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 271D в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1H), 11,46 (ушир.с, 1H), 8,62 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,44 (д, 2H), 7,28 (м, 5H), 7,14 (м, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,84 (дд, 2H), 3,31 (м, 9H), 2,95 (д, 2H), 2,81 (м, 2H), 1,91 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,45 (м, 2H), 1,29 (м, 2H).

Соединение 272

4-{4-[(4'-хлорбифенил-2-ил)метил]-4-фторпиперидин-1-ил}-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 271D и Соединение 1F Соединением 96A в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 11,64 (ушир.с, 1H), 8,58 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,50 (м, 4H), 7,43 (м, 3H), 7,28 (м, 4H), 7,15 (м, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,54 (д, 2H), 4,04 (м, 1H), 3,75 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 2,95 (д, 2H), 2,80 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,48 (м, 2H), 1,28 (м, 2H), 0,85



(м, 2H).

Соединение 273

4-(4-{[9-(4-хлорфенил)-3-изопропил-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-8-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-N-({4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]-3-(трифторметил)фенил}сульфонил)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 266B и Соединение 1F Соединением 42A в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,57 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,36 (м, 3H), 7,08 (д, 2H), 6,62 (дд, 2H), 6,35 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 3,82 (м, 3H), 3,06 (м, 9H), 2,72 (м, 3H), 2,25 (м, 8H), 2,09 (м, 2H), 1,56 (м, 9H), 1,20 (м, 10H).

Соединение 274

N-[(5-хлор-6-{[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 274A

(R)-5-хлор-6-(1-(3-фтор-2-(фторметил)пропил)пирролидин-3-илокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 1,3-дифторпропан-2-оном и пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат Соединением 261B в процедуре для Соединения 1A.

Соединение 274B

N-[(5-хлор-6-{[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 274A в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,52 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,33 (м, 3H), 7,05 (д, 2H), 6,63 (дд, 1H), 6,31 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,38 (м, 1H), 4,65 (т, 2H), 4,53 (т, 2H), 3,02 (с, 4H), 2,94 (м, 5H), 2,75 (с, 2H), 2,66 (м, 1H), 2,23 (м, 7H), 1,96 (с, 2H), 1,82 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 275

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[2-(тетрагидрофуран-3-илокси)этокси]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 275A

3-(2-(бензилокси)этокси)тетрагидрофуран

Тетрагидрофуран-3-ол (0,881 г) в тетрагидрофуране (15 мл) обрабатывали 60%-ым гидридом натрия (0,8 г). Через 10 минут добавляли ((2-бромэтокси)метил)бензол (3,23 г). Раствор перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой отделяли и экстрагировали дважды дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 1:1 этилацетат:гексан, получая целевое соединение.

Соединение 275B

2-(тетрагидрофуран-3-илокси)этанол

Соединение 275A (0,85 г) и 5% палладий на углеводе (0,1 г) в этаноле (10 мл)

обрабатывали баллоном водорода. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат концентрировали, получая целевое соединение.

Соединение 275C

3-нитро-4-(2-(тетрагидрофуран-3-илокси)этокси)бензолсульфонамид  
Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол Соединением 275B в процедуре для Соединения 24A.

Соединение 275D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-  
{3-нитро-4-[2-(тетрагидрофуран-3-илокси)этокси]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло  
[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 275C в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,00-8,02 (м, 2H), 7,49-7,52 (м, 2H), 7,39-7,41 (м, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,33-4,35 (м, 2H), 4,18-4,21 (м, 1H), 3,62-3,67 (м, 4H), 3,09 (с, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,26 (с, 2H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,85-1,94 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 276

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-  
(4-{[(транс-4-цианоциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1H-пирроло  
[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 276A

транс-4-(аминометил)циклогексанкарбонитрил

К раствору (транс-4-(цианометил)циклогексил)метил-трет-бутилкарбамата (500 мг) в дихлорметане (10 мл) при 0°C медленно добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 часа и концентрировали, получая целевое соединение.

Соединение 276B

4-((транс-4-цианоциклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид  
Смесь 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (347 мг) и Соединения 276A (300 мг) в тетрагидрофуране (20 мл) обрабатывали триэтиламино (1,4 мл) в течение ночи и концентрировали. Остаток растирали с этилацетатом, получая целевое соединение.

Соединение 276C

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-  
(4-{[(транс-4-цианоциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1H-пирроло  
[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 276B вместо Соединения 11B.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 11,36 (с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,47-7,54 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,01-7,09 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,25 (т, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,57-2,68 (м, 1H), 2,17 (д, 6H), 1,92-2,06 (м, 4H), 1,78 (д, 2H), 1,66 (с, 1H), 1,35-1,53 (м, 4H), 0,96-1,10 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 277

N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 277А

4,4-диметил-2-(трифторметилсульфонилокси)циклогекс-1-енметилкарбоксилат

К суспензии промытого гексаном NaH (17 г) в дихлорметане (700 мл) по каплям при 0°C добавляли 5,5-диметил-2-метоксикарбонилциклогексанон (38,5 г). После перемешивания в течение 30 минут, смесь охлаждали до -78°C и добавляли трифторуксусный ангидрид (40 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали, получая продукт.

## Соединение 277В

2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енметилкарбоксилат

Соединение 277А (62,15 г), 4-хлорфенилбороновую кислоту (32,24 г), CsF (64 г) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (2 г) в смеси 2:1 диметоксиэтан/метанол (600 мл) нагревали до 70°C в течение 24 часов. Смесь концентрировали. Добавляли простой эфир (4×200 мл), и смесь фильтровали. Объединенный эфирный раствор концентрировали, получая продукт.

## Соединение 277С

(2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метанол

К смеси LiBH<sub>4</sub> (13 г), Соединения 277В (53,8 г) и простого эфира (400 мл) медленно через шприц добавляли метанол (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили 1н. HCl с охлаждением льдом. Смесь разбавляли водой и экстрагировали простым эфиром (3×100 мл). Экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 0-30% этилацетата/гексаны.

## Соединение 277D

4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат

Метилсульфонилхлорид (7,5 мл) добавляли через шприц при 0°C к Соединению 277С (29,3 г) и триэтиламину (30 мл) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл), и смесь перемешивали в течение 1 минуты. Добавляли N-трет-бутоксикарбонилпиперазин (25 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Суспензию промывали соевым раствором, высушивали, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 10-20% этилацетата/гексаны.

## Соединение 277E

1-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин

Соединение 277D (1 г) перемешивали в дихлорметане (10 мл), трифторуксусной кислоте (10 мл) и триэтилсилане (1 мл) в течение 1 часа. Смесь концентрировали, забирали в смеси дихлорметана (100 мл) и насыщенного водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая продукт.

## Соединение 277F

5-бром-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин

К смеси 5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (15,4 г) в тетрагидрофуране (250 мл) добавляли 1М гексаметилдисилазид лития в тетрагидрофуране (86 мл) и через 10 минут добавляли TIPS-Cl (триизопропилхлорсилан) (18,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли простым

эфиром, и полученный раствор промывали дважды водой. Экстракты высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле с использованием 10% этилацетата/гексаны.

Соединение 277G

5 1-(триизопропилсилл)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ол

К смеси Соединения 277F (24,3 г) в тетрагидрофуране (500 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли 2,5M BuLi (30,3 мл). Через 2 минуты добавляли триметилборат (11,5 мл), и смеси давали нагреться до комнатной температуры за 1 час. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали три раза этилацетатом, и объединенные экстракты промывали соевым раствором и концентрировали. Сырой продукт забирали в тетрагидрофуране (200 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и добавляли 1M NaOH (69 мл), затем 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (8,43 мл), и раствор перемешивали в течение 1 часа. Добавляли  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 г) и подкисляли до pH 4-5 с использованием концентрированной HCl и твердого  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . Раствор экстрагировали дважды 15 этилацетатом, и объединенные экстракты промывали соевым раствором, высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 5-25% этилацетата/гексаны.

Соединение 277H

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-фторметилбензоат

20 Смесь Соединения 277G (8,5 г), 2,4-дифторметилбензоата (7,05 г) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (9,32 г) в диглиме (40 мл) при  $115^\circ\text{C}$  перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли простым эфиром (600 мл) и промывали дважды водой и соевым раствором и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 2-50% этилацетата/гексаны.

25 Соединение 277I

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

Смесь Соединения 277H (1,55 г), Соединения 277E (2,42 г) и  $\text{HK}_2\text{PO}_4$  (1,42 г) в 30 диметилсульфоксиде (20 мл) при  $135^\circ\text{C}$  перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли простым эфиром (400 мл) и промывали три раза 1M NaOH и соевым раствором и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 10-50% этилацетата/гексаны.

Соединение 277J

35 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Соединение 277I (200 мг) в диоксане (10 мл) и 1M NaOH (6 мл) при  $50^\circ\text{C}$  перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли к раствору  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные экстракты промывали соевым 40 раствором и концентрировали, получая чистый продукт.

Соединение 277K

5,6-дихлорпиридин-3-сульфонамид

К раствору 5,6-дихлорпиридин-3-сульфонилхлорида (32,16 г) в изопропиловом спирте (300 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 30% водный раствор  $\text{NH}_4\text{OH}$  (50,8 мл). После перемешивания 45 в течение ночи, объем растворителя уменьшали до 1/3 первоначального объема. Затем его разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток

хроматографировали на силикагеле. Материал затем суспендировали в смеси 1:9 этилацетат/гексаны, фильтровали и высушивали под вакуумом, получая целевое соединение.

Соединение 277L

5 4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат  
1-трет-Бутил-4-этил-4-фторпиперидин-1,4-дикарбоксилат (1,0 г) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°C обрабатывали 1,0н. LiAlH<sub>4</sub> в тетрагидрофуране (2,54 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси по каплям добавляли воду (0,6 мл), затем 2н. водный раствор NaOH (0,2 мл).  
10 Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 часа. Твердое вещество удаляли фильтрацией через диатомовую землю и промывали этилацетатом. Фильтрат промывали соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая продукт.

Соединение 277M

15 4-((3-хлор-5-сульфамойлпиперидин-2-илокси)метил)-4-фторпиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат  
К раствору Соединения 277L (1 г) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли NaN (60%-ая дисперсия в минеральном масле, 685 мг), и раствор перемешивали в течение 10 минут. Добавляли Соединение 227K (1 г), и реакционную смесь перемешивали в течение 24  
20 часов. Смесь выливали в воду, нейтрализовали 10%-ой HCl и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием 30%-ым этилацетатом в гексанах.

Соединение 277N

25 5-хлор-6-((4-фторпиперидин-4-ил)метокси)пиперидин-3-сульфонамид дитрифторуксусной кислоты  
Соединение 277M (13 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (2,363 мл), перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, концентрировали и высушивали, получая целевое соединение.  
30

Соединение 277O

5-хлор-6-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)пиперидин-3-сульфонамид  
Соединение 277N (0,088 г) и оксетан-3-он (0,014 г) объединяли в дихлорметане (2,0 мл) и диметилформамиде (1,0 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды  
35 в течение 45 минут. Триацетоксиборгидрид натрия (0,064 г) добавляли частями. Перемешивание продолжали в течение ночи при температуре окружающей среды. Добавляли дополнительное количество оксетан-3-она (0,014 г), и перемешивание продолжали в течение 30 минут при температуре окружающей среды, после чего добавляли дополнительное количество триацетоксиборгидрида натрия (0,064 г).  
40 Реакционную смесь перемешивали в течение 72 часов при температуре окружающей среды, концентрировали, хроматографировали на силикагеле с использованием от 0 до 5% метанола в дихлорметане в качестве элюента и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 80°C, получая целевое соединение.

Соединение 277P

45 N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси} пиперидин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиперидин-5-илокси)бензамид

Соединение 277J (0,063 г), Соединение 277O (0,042 г), гидрохлорид 1-этил-3-[3-

(диметиламино)пропил]карбодиимида (0,032 г) и 4-диметиламинопиридин (0,027 г) объединяли в ампуле на 4 мл с дихлорметаном (1,0 мл) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь хроматографировали непосредственно без водной обработки на силикагеле с 0-4% метанола в дихлорметане  
 5 в качестве элюента. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали, суспендировали в ацетонитриле, концентрировали и высушивали в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу при 80°C, получая целевое соединение.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 9,13 (д, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,41 (д, 1H),  
 10 8,10 (д, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,51 (м, 2H), 4,63 (м, 4H), 4,53 (д, 2H), 3,39 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,51 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 2,13 (м, 4H), 2,06 (т, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 278

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-  
 15 {5-циано-6-[2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 278А

5-бром-6-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол 2-  
 20 (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этанолом в процедуре для Соединения 36В.

Соединение 278В

5-циано-6-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 36В Соединением 278А в  
 25 процедуре для Соединения 36С.

Соединение 278С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-  
 25 {5-циано-6-[2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 278В в  
 30 процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,48 (с, 1H),  
 7,96 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,45-7,47 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,06 (д, 2H), 6,67 (дд,  
 1H), 6,34 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 4,47 (д, 2H), 3,80-3,84 (м, 2H), 3,24-3,28 (м, 2H), 3,12 (с, 2H),  
 2,16 (с, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,61-1,71 (м, 4H), 1,40 (т, 2H), 1,21-1,25 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

35 Соединение 279

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-  
 [4-(3-фурилметокси)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)  
 бензамид

Соединение 279А

40 4-(фуран-3-илметокси)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол фуран-  
 3-илметанолом в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 279В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-  
 45 [4-(3-фурилметокси)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)  
 бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 279А в  
 процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,03-8,06 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,51-7,53 (м, 4H), 7,34-7,36 (м, 2H), 7,04-7,06 (м, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,10 (с, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,15-2,32 (м, 6H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 280

N-[(5-хлор-6-{[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 280A

(R)-3-((3-хлор-5-сульфамойлпиридин-2-илокси)метил)пирролидин-1-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 40A и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол (R)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-трет-бутилкарбоксилатом в процедуре для Соединения 24A.

Соединение 280B

(R)-5-хлор-6-(пирролидин-3-илметокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (4-(1,3-дифторпропан-2-ил)морфолин-2-ил)метил-трет-бутилкарбамат Соединением 280A в процедуре для Соединения 252B.

Соединение 280C

(R)-5-хлор-6-((1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 1,3-дифторпропан-2-оном и пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат Соединением 280B в процедуре для Соединения 1A.

Соединение 280D

N-[(5-хлор-6-{[(3R)-1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 280C в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,57 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,35 (м, 3H), 7,05 (д, 2H), 6,64 (дд, 1H), 6,33 (дд, 1H), 6,23 (д, 1H), 4,65 (д, 2H), 4,53 (дд, 2H), 2,92 (м, 8H), 2,75 (м, 4H), 2,58 (м, 2H), 2,20 (м, 6H), 1,96 (м, 4H), 1,53 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,89 (с, 6H).

Соединение 281

N-[(5-хлор-6-{[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 281A

(R)-5-хлор-6-((1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 261B Соединением 280B в процедуре для Соединения 261C.

Соединение 281B

N-[(5-хлор-6-{[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 281A в

процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,65 (дд, 1H), 6,35 (дд, 1H), 6,23 (м, 1H), 6,03 (м, 1H), 3,06 (с, 4H), 2,84 (м, 6H), 2,63 (м, 4H), 2,20 (м, 6H), 1,94 (м, 3H), 1,53 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,91 (с, 6H).

Соединение 282

N-[(5-хлор-6-{[1-(1,3-дифторпропан-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 282A

5-хлор-6-((1-(1,3-дифторпропан-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Соединение 257B (0,088 г) и 1,3-дифторпропан-2-он (0,028 г) объединяли в дихлорметане (2 мл) и N,N-диметилформамиде (0,500 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 45 минут. Триацетоксиборгидрид натрия (0,064 г) добавляли частями, и затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Добавляли дополнительное количество 1,3-дифторпропан-2-она (0,028 г) с последующим, 30 минут спустя, добавлением дополнительного количества триацетоксиборгидрида натрия (0,064 г). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 72 часов. Снова добавляли дополнительное количество 1,3-дифторпропан-2-она (0,028 г) с последующим, 30 минут спустя, добавлением дополнительного количества триацетоксиборгидрида натрия (0,064 г). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Снова добавляли дополнительное количество 1,3-дифторпропан-2-она (0,028 г) с последующим, 30 минут спустя, добавлением дополнительного количества триацетоксиборгидрида натрия (0,064 г). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом, чтобы удалить N,N-диметилформамид, и затем хроматографировали на силикагеле с использованием от 0 до 4% метанола в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента.

Соединение 282B

N-[(5-хлор-6-{[1-(1,3-дифторпропан-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 282A в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 9,12 (т, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,50 (м, 2H), 4,77 (дд, 1H), 4,65 (дд, 1H), 4,52 (дд, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,93 (т, 1H), 2,80 (м, 5H), 2,52 (м, 1H), 2,26 (т, 2H), 2,13 (м, 4H), 2,04 (м, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,28 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 283

N-({3-хлор-4-[(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 283A

3-хлор-4-((4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

К раствору (4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метанола (0,265 г) в тетрагидрофуране



(2 мл) добавляли гидрид натрия (0,288 г). Через 15 минут 3-хлор-4-фторбензолсульфонамид (0,377 г) добавляли в форме раствора в тетрагидрофуране (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, гасили водой (5 мл), подкисляли до pH~7 с помощью 1н. водного раствора HCl и экстрагировали дихлорметаном (2×25 мл). Органический слой промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 40 г) с элюированием с градиентом от 0,1% до 10% метанола, содержащего 2н. NH<sub>3</sub>/дихлорметан, в течение 30 минут давала целевое соединение.

#### Соединение 283В

N-({3-хлор-4-[(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 283А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,60 (с, 1H), 10,68-9,84 (м, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,50-7,38 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,04 (д, 3H), 6,64 (дд, 1H), 6,36 (дд, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,23 (д, 2H), 3,03 (с, 6H), 2,71 (м, 4H), 2,07 (м, 12H), 1,38 (с, 3H), 1,24 (с, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Соединение 284

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-циано-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 284А

3-циано-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

К раствору (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола (0,258 г) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,355 г), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли Соединение 52А (0,400 г), и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 часа. Реакционную смесь выливали в этилацетат (50 мл) и 1н. водный раствор HCl (35 мл). Органический слой промывали солевым раствором (35 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 40 г) с элюированием с градиентом от 10% до 100% этилацетата/гексаны в течение 30 минут давала целевое соединение.

#### Соединение 284В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-циано-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 284А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 11,60-11,16 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,08-8,01 (м, 2H), 7,58-7,46 (м, 3H), 7,35 (д, J=8,4, 2H), 7,29 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,05 (д, 2H), 3,89 (д, 2H), 3,37 (д, 4H), 3,09 (с, 4H), 2,81 (с, 2H), 2,21 (д, 7H), 1,96 (с, 2H), 1,67 (д, 2H), 1,39 (с, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Соединение 285

N-[(5-хлор-6-{[1-(2,2-дифторэтил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 285А

5-хлор-6-((1-(2,2-дифторэтил)-4-фторпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Соединение 257В (0,263 г), 1,1-дифтор-2-йодэтан (0,23 г) и карбонат натрия (0,254 г) объединяли в ампуле на 20 мл с N,N-диметилформаимидом (6 мл) и перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом и затем хроматографировали на силикагеле с использованием от 0 до 5% метанола в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента.

## Соединение 285В

N-[(5-хлор-6-[[1-(2,2-дифторэтил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси]пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 285А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 9,12 (д, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,50 (м, 2H), 6,18 (тт, 2H), 4,51 (д, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,80 (м, 6H), 2,60 (тд, 2H), 2,25 (т, 2H), 2,13 (м, 4H), 2,03 (т, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,93 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

## Соединение 286

N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 286А

3-хлор-4-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метанол Соединением 37С в процедуре для Соединения 283А.

## Соединение 286В

N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 286А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (с, 1H), 11,56-11,16 (м, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,64-7,45 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,26 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,42 (дд, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,28 (д, 2H), 3,78 (д, 2H), 3,61 (дд, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,87 (дд, 6H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

## Соединение 287

N-({5-хлор-6-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 287А

(4,4-дифторциклогексил)метанол

4,4-Дифторциклогексанэтилкарбоксилат (1,0 г, 5,20 ммоль) в простом диэтиловом эфире (2 мл) добавляли по каплям к алюмогидриду лития (0,24 г) в простом диэтиловом эфире (15 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и добавляли воду (0,24 мл), затем 5н. водный раствор NaOH (0,24 мл) и воду (0,72 мл). Затем добавляли Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и дополнительное количество простого диэтилового эфира (40 мл), и смесь перемешивали в течение 30 минут, затем

фильтровали через целит. После концентрации, остаток разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и добавляли  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , и смесь фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

Соединение 287В

5-хлор-6-((4,4-дифторциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 40А и (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол Соединением 287А в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 287С

N-({5-хлор-6-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 287В в процедуре для Соединения 11D.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,63 (с, 1Н), 8,46 (д, 1Н), 8,14 (д, 1Н), 8,00 (д, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,47 (м, 2Н), 7,35 (д, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,37 (м, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 4,25 (д, 2Н), 3,07 (ушир.м, 4Н), 2,82 (ушир.с, 2Н), 2,30 (ушир.м, 4Н), 2,16 (ушир.м, 2Н), 2,00, 1,95, 1,85 (все м, всего 9Н), 1,40 (т, 2Н), 1,37 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 288

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[6-{[1-(1,3-дифторпропан-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 288А

5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-ол

3-(Трифторметил)пиридин-2-ол (2,3 г) добавляли к концентрированной серной кислоте (15 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 5 минут. К этому раствору по каплям в течение 5 минут добавляли дымящую азотную кислоту (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем нагревали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 3 часов. После охлаждения, реакционную смесь выливали на лед (200 г), и смесь экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая целевое соединение.

Соединение 288В

2-хлор-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин

Смесь Соединения 288А (1,69 г), пентахлорида фосфора (2,03 г) и фосфорилтрихлорида (0,97 мл) нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 3 часов. После охлаждения реакционную смесь выливали в лед и экстрагировали три раза этилацетатом. Экстракт промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием 10%-ым этилацетатом в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 288С

6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-амин

Смесь железа (1,5 г) и хлорида аммония (2,38 г) в воде (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. К этой суспензии добавляли Соединение 288В в метаноле (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество железа (1,8 г), и смесь перемешивали в течение еще 3 часов. Из реакционной смеси

отфильтровывали твердое вещество, и фильтрат разделяли между водой и этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием 20%-ым этилацетатом в гексанах, получая целевое соединение.

#### Соединение 288D

##### 6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонилхлорид

При охлаждении льдом, хлорид тионил (4 мл) добавляли по каплям за 20 минут к воде (27 мл). Смесь перемешивали в течение ночи в течение 12 часов, получая  $SO_2$ -содержащий раствор. Отдельно, Соединение 288C (1,14 г) в диоксане (5 мл) добавляли при  $0^\circ C$  к концентрированной  $HCl$  (20 мл). Раствор перемешивали в течение 5 минут. К этой суспензии/раствору по каплям при  $0^\circ C$  добавляли нитрит натрия (0,44 г) в воде (6 мл). Раствор перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 3 часов. В это время образовавшееся твердое вещество измельчали стеклянной палочкой, чтобы удостовериться, что Соединение 288C было полностью введено в реакцию. К  $SO_2$ -содержащему раствору добавляли хлорид меди (I) (0,115 г). Затем к этому раствору при  $0^\circ C$  добавляли диазотированное Соединение 288C. Раствор перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием 5%-ым этилацетатом в гексанах, получая целевое соединение.

#### Соединение 288E

##### 6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонамид

Раствор Соединения 288D (2,03 г) в диоксане (20 мл) охлаждали до  $0^\circ C$ . Добавляли по каплям раствор гидроксида аммония. Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 2 часов, затем при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель частично удаляли, и остаток разделяли между водой и этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 0-3% метанола в дихлорметане, получая целевое соединение.

#### Соединение 288F

4-фтор-4-((5-сульфамоил-3-(трифторметил)пиридин-2-илокси)метил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 288E и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол Соединением 322A в процедуре для Соединения 24A.

#### Соединение 288G

##### 6-((4-фторпиперидин-4-ил)метокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (4-(1,3-дифторпропан-2-ил)морфолин-2-ил)метил-трет-бутилкарбамат Соединением 288F в процедуре для Соединения 252B.

#### Соединение 288H

6-((1-(1,3-дифторпропан-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил)метокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 1,3-дифторпропан-2-оном и пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат Соединением 288G в

процедуре для Соединения 1А.

Соединение 288I

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{6-{[1-(1,3-дифторпропан-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}-5-(трифторметил)пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 288Н в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,50 (с, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,27 (д, 1Н), 7,91 (д, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 7,40 (м, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,28 (д, 1Н), 7,05 (д, 2Н), 6,61 (дд, 1Н), 6,29 (дд, 1Н), 6,24 (д, 1Н), 4,67 (д, 2Н), 4,55 (д, 2Н), 4,50 (с, 1Н), 4,44 (с, 1Н), 3,06 (м, 5Н), 2,73 (м, 6Н), 2,19 (д, 6Н), 1,90 (м, 7Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Соединение 289

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{5-хлор-6-[2-(тетрагидрофуран-2-ил)этокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 289А

5-хлор-6-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)этокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этанолом и Соединение 36А Соединением 40А в процедуре для Соединения 36В.

Соединение 289В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{5-хлор-6-[2-(тетрагидрофуран-2-ил)этокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 289А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1Н), 8,52 (д, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,50-7,55 (м, 3Н), 7,35 (д, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,38 (дд, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 4,39-4,51 (м, 4Н), 3,87-3,94 (м, 1Н), 3,73-3,78 (м, 1Н), 3,57-3,62 (м, 1Н), 3,11 (с, 4Н), 2,89 (с, 2Н), 2,33 (с, 4Н), 2,15 (с, 2Н), 1,77-2,01 (м, 7Н), 1,45-1,54 (м, 1Н), 1,40 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Соединение 290

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-метилпиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 290А

2-хлор-4,4-диметилциклогекс-1-енкарбальдегид

В круглодонную колбу на 250 мл добавляли N,N-диметилформаид (3,5 мл) в дихлорметане (30 мл). Смесь охлаждали до -10°C и добавляли по каплям фосфорилтрихлорид (4 мл). Раствор нагревали до комнатной температуры и медленно добавляли 3,3-диметилциклогексанон (5,5 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь гасили при 0°C раствором ацетата натрия (25 г в 50 мл воды). Водный слой экстрагировали простым эфиром (3×200 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и высушивали под вакуумом.

Соединение 290В

2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енкарбальдегид

В 1 л круглодонную колбу добавляли Соединение 290А (6,8 г), 4-хлорфенилбороновую кислоту (6,5 г) и ацетат палладия(II) (0,2 г) в воде (100 мл), получая суспензию. Добавляли карбонат калия (15 г) и тетрабутиламмоний бромид (10 г). После дегазации вакуумом и азотом, смесь перемешивали при 45°C в течение 4 часов. После фильтрации через

5 силикагель простой диэтиловый эфир (4×200 мл) использовали, чтобы экстрагировать продукт. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали.

Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 0-10% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 290С

10 4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)-3-метилпиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат

К раствору 3-метилпиперазин-1-трет-бутилкарбоксилата (0,256 г) и Соединения 290В (0,350 г) в дихлорметане (2 мл) добавляли триацетоксидборгидрид натрия (0,406 г), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

15 Реакционную смесь гасили раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 40 г) с элюированием с градиентом от 0,5% до 2,5% метанола/дихлорметан давала целевое соединение.

Соединение 290D

20 1-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)-2-метилпиперазин

Раствор Соединения 290С (0,298 г) и HCl (4,0М в диоксане, 2 мл) перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и разделяли между дихлорметаном (100 мл) и NaHCO<sub>3</sub> (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50

25 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

Соединение 290E

2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)метилбензоат

30 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3E Соединением 290D в процедуре для Соединения 3I.

Соединение 290F

2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)бензойная кислота

35 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 15G Соединением 290E в процедуре для Соединения 15H.

Соединение 290G

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-метилпиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

40 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 290F в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1H), 11,54-11,30 (м, 1H), 8,62-8,53 (м, 2H), 8,03 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,48 (д, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,06 (т, 3H), 6,68 (д, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,21 (с, 1H), 3,84 (д, 2H), 3,23 (с, 4H), 2,75 (с, 4H), 1,64 (с, 8H), 1,62 (д, 2H), 1,42-1,17 (м, 6H), 0,92 (с, 6H), 0,87 (с, 3H).

Соединение 291

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[

(4-{[3-(циклопропиламино)пропил]амино}-3-нитрофенилсульфонил]-2-(1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 291А

2-цианоэтил(циклопропил)трет-бутилкарбамат

5 К раствору 3-(циклопропиламино)пропаннитрила (5,0 г) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли ди-трет-бутилбикарбонат (9,91 г) и каталитическое количество 4-диметиламинопиридина. Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (400 мл) и промывали 5%-ым водным раствором HCl, водой и соевым раствором. После высушивания над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, смесь фильтровали, и растворитель

10 выпаривали под вакуумом, получая целевое соединение.

Соединение 291В

3-аминопропил(циклопропил)трет-бутилкарбамат

Соединение 291А (9,75 г) и 7М NH<sub>3</sub>-метанол (25 мл) добавляли к водной суспензии Ra-Ni 2800 (19,50 г, 332 ммоль) в толстостенном сосуде для реакций под давлением на

15 250 мл и перемешивали в течение 2 часов при 30 psi и комнатной температуре. Смесь фильтровали через нейлоновую мембрану, и выпаривание растворителя давало целевое соединение.

Соединение 291С

(3-(2-нитро-4-сульфамойлфениламино)пропил)трет-бутилциклопропилкарбамат

20 К раствору 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида (2,5 г), и Соединения 291В (2,26 г) в диоксане (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (5 мл). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (400 мл) и промывали водой и соевым раствором. После высушивания

25 над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> смесь фильтровали, и растворитель выпаривали под вакуумом, получая целевое соединение.

Соединение 291D

3-(4-(N-(2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)сульфамойл)-2-

30 нитрофениламино)пропил(циклопропил)трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 291С в процедуре для Соединения 1G.

Соединение 291Е

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[

35 (4-{[3-(циклопропиламино)пропил]амино}-3-нитрофенилсульфонил]-2-(1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

К раствору Соединения 291D (2,56 г) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток растворяли в дихлорметане (300 мл) и промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и соевым раствором и высушивали

40 над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и выпаривание растворителя давали сырой продукт. Целевое соединение получали, растворяя 200 мг сырого материала в диметилсульфоксиде/метаноле (1:1, 10 мл) и загружали на Gilson, C18 (100A) 250×121,2 мм (10 микрон), элюируя с от 30% ацетонитрила до 65% ацетонитрила в течение 40 минут.

45 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,54 (с, 1H), 8,43 (м, 2H), 7,94 (д, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,34 (м, 3H), 7,05 (д, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,29 (д, 2H), 3,43 (м, 2H), 2,96 (м, 6H), 2,73 (м, 2H), 2,22 (м, 7H), 1,87 (м, 4H), 1,38 (м, 3H), 0,94 (м, 6H), 0,62 (м, 4H).

## Соединение 292

N-{[5-хлор-6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## 5 Соединение 292А

5-хлор-6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 40А и (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол 2-метоксиэтанолом в процедуре для Соединения 24А.

## 10 Соединение 292В

N-{[5-хлор-6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

15 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 292А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,63 (с, 1Н), 8,48 (д, 1Н), 8,17 (д, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,49 (м, 2Н), 7,35 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,37 (м, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 4,52 (м, 2Н), 3,70 (м, 2Н), 3,28 (с, 3Н), 3,13 (ушир.м, 4Н), 2,88 (ушир.с, 2Н), 2,34 (ушир.м, 4Н), 2,16 (ушир.м, 2Н), 1,97 (с, 2Н), 1,40 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

## 20 Соединение 293

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-фтор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## 25 Соединение 293А

5-бром-3-фтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин

Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид 5-бром-2,3-дифторпиридином в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 293В

## 30 5-фтор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-ил-трет-бутилкарбамат

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 248А Соединением 293А в процедуре для Соединения 248В.

Соединение 293С

## 35 5-фтор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонилхлорид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 248В Соединением 293В в процедуре для Соединения 248С.

Соединение 293D

## 40 5-фтор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 248С Соединением 293С в процедуре для Соединения 248D.

Соединение 293Е

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-фтор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

45 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 293D в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,07 (с, 1Н), 9,05 (д, 1Н), 8,44 (дд, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 8,09 (д, 1Н), 7,67 (т, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,44 (м, 2Н), 7,07 (м, 2Н), 6,76 (дд, 1Н), 6,53 (д, 1Н),



6,49 (дд, 1H), 4,21 (д, 2H), 3,96 (дд, 2H), 3,31 (тд, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (м, 3H), 1,58 (дд, 2H), 1,38 (м, 4H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 294

N-[(3-хлор-4-{{[1-(метоксиацетил)пиперидин-4-ил]метокси}}фенил)сульфонил]-4-(4-{{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 294А

4-((2-хлор-4-сульфамоилфеноксид)метил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя (4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метанол 4- (гидроксиметил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилатом в процедуре для Соединения 283А.

Соединение 294В

4-((4-(N-(2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)сульфамоил)-2-хлорфеноксид)метил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 294А в процедуре для Соединения 1G.

Соединение 294С

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-N-(3-хлор-4-(пиперидин-4-илметокси)фенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

К Соединению 294В (0,286 г) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 3 часа реакционную смесь концентрировали, получая целевое соединение.

Соединение 294D

N-[(3-хлор-4-{{[1-(метоксиацетил)пиперидин-4-ил]метокси}}фенил)сульфонил]-4-(4-{{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

К Соединению 294С (0,75 г) в форме раствора в дихлорметане (1 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,055 мл), затем 2-метоксиацетилхлорид (6 мкл). После перемешивания в течение 10 минут реакционную смесь загружали на силикагель (Reveleris 40 г) и элюировали с использованием градиента от 0,5% до 3,5% метанола/дихлорметан за 30 минут (поток=40 мл/мин), получая целевое соединение.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (с, 1H), 11,55-11,24 (м, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,21 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (д, 1H), 6,42 (дд, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,42-4,32 (м, 1H), 4,03 (дд, 4H), 3,86-3,74 (м, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,07 (с, 5H), 2,77 (с, 3H), 2,30-1,92 (м, 9H), 1,77 (с, 2H), 1,31 (д, 4H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 295

N-[(3-хлор-4-{{[1-(N,N-диметилглицил)пиперидин-4-ил]метокси}}фенил)сульфонил]-4-(4-{{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя 2-метоксиацетилхлорид 2-(диметиламино)ацетилхлоридом в процедуре для Соединения 294D.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,58 (с, 1H), 10,35-9,94 (м, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,55 (д, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,41-7,29 (м, 3H), 7,05 (д, 3H), 6,63 (д, 1H), 6,37-6,32 (м, 1H), 6,22 (д, 1H), 4,39 (д, 1H), 3,94 (с, 6H), 3,01 (с, 6H), 2,73 (м, 4H), 2,55 (м, 5H),

2,19 (с, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,38 (с, 4H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 296

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогексил]метил}пиперидин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]

5 пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 296А

4-((4,4-диметил-2-оксоциклогексил)метил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

3,3-Диметилциклогексанон (5,60 мл) добавляли к бис(триметилсилил)амиду натрия (45,3 мл, 1М в тетрагидрофуране), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа.

10 Добавляли 4-(бромметил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат (11,1 г) в диметилсульфоксиде (30 мл), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, вливали в воду (300 мл), экстрагировали три раза простым эфиром, и объединенные экстракты промывали три раза водой, и соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт

15 хроматографировали на силикагеле с использованием 5-20% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 296В

4-((2-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-4,4-диметилциклогексил)метил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

20 (4-Хлорфенил)магний бромид (14,1 мл, 1М в простом эфире) добавляли к Соединению 296А (3,25 г) в тетрагидрофуране (40 мл) при -78°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут и затем давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили буфером с рН 7 (20 мл), экстрагировали дважды простым эфиром, и объединенные экстракты промывали соевым раствором, высушивали над

25 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле с использованием 1-20% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 296С

транс-4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогексил)метил)пиперидин

30 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1А Соединением 296В в процедуре для Соединения 1В.

Соединение 296D

транс-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогексил)метил)пиперидин-1-ил)метилбензоат

35 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 263G Соединением 296С в процедуре для Соединения 263H.

Соединение 296Е

транс-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогексил)метил)пиперидин-1-ил)бензойная кислота

40 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3I Соединением 296D в процедуре для Соединения 3J.

Соединение 296F

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогексил]метил}пиперидин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

45 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 296E в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 11,36 (ушир.с, 1H), 8,60 (т,

1Н), 8,55 (д, 1Н), 8,03 (д, 1Н), 7,78 (дд, 1Н), 7,52 (м, 3Н), 7,27 (д, 2Н), 7,16 (д, 2Н), 7,09 (м, 1Н), 6,63 (дд, 1Н), 6,38 (дд, 1Н), 6,11 (д, 1Н), 3,83 (дд, 2Н), 3,52 (м, 2Н), 3,26 (м, 4Н), 2,61 (м, 2Н), 2,35 (м, 1Н), 1,89 (м, 2Н), 1,76 (м, 1Н), 1,62 (м, 2Н), 1,38 (м, 4Н), 1,25 (м, 6Н), 1,12 (м, 2Н), 0,95 (м, 2Н), 0,94 (с, 3Н), 0,88 (с, 3Н).

5 Соединение 297

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-*N*-{[6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]сульфонил}бензамид

Соединение 297А

10 6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид

Соединением 288Е в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 297В

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-*N*-{[6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]сульфонил}бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 297А в процедуре для Соединения 11D.

20 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,49 (с, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,23 (д, 1Н), 7,90 (д, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 7,40 (м, 1Н), 7,34 (м, 2Н), 7,26 (д, 1Н), 7,05 (д, 2Н), 6,61 (дд, 1Н), 6,28 (дд, 1Н), 6,24 (д, 1Н), 4,24 (д, 2Н), 3,86 (дд, 2Н), 3,30 (м, 4Н), 3,00 (с, 4Н), 2,73 (с, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,97 (м, 2Н), 1,61 (дд, 2Н), 1,33 (м, 4Н), 0,93 (с, 6Н).

Соединение 298

25 *N*-({5-хлор-6-[(транс-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 298А

30 6-((транс-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклогексил)метокси)-5-хлорпиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол (транс-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклогексил)метанолом и Соединение 36А Соединением 40А в процедуре для Соединения 36В.

Соединение 298В

35 *N*-({5-хлор-6-[(транс-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

40 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 298А в процедуре для Соединения 11D. После завершения реакции растворитель удаляли, и остаток обрабатывали смесью 1:1 трифторуксусная кислота/дихлорметан в течение двух часов. Растворители удаляли, и остаток очищали системой Gilson для препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием препаративной колонки Phenomenex (Luna, 5 μ, C18 (2), 250×21,20 мм, 5 Å), элюируя с использованием 20-80% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, получая целевое соединение.

45 <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,65 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,48-7,49 (м, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,37 (д, 1Н), 6,21 (с, 1Н), 4,53 (т, 1Н), 4,18 (д, 2Н), 3,08 (с, 4Н), 2,84 (с, 2Н), 2,29 (с, 4Н), 2,15 (с, 2Н), 1,96 (с, 2Н), 1,79-1,83 (м, 5Н), 1,39 (т, 2Н), 1,08-1,13 (м, 5Н), 0,93 (с, 6Н).

## Соединение 299

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(  
{3-циано-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло  
[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## 5 Соединение 299А

3-циано-4-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол  
Соединением 37С в процедуре для Соединения 284А.

## Соединение 299В

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(  
{3-циано-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло  
[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение  
1F Соединением 299А в процедуре для Соединения 1G.

15 <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,72 (с, 1Н), 10,24-9,27 (м, 1Н), 8,21 (д,  
1Н), 8,12 (дд, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 7,63-7,46 (м, 3Н), 7,45-7,31 (м, 3Н), 7,07 (д, 2Н), 6,70 (дд,  
1Н), 6,42 (с, 1Н), 6,23 (с, 1Н), 4,38 (д, 2Н), 3,91-3,73 (м, 2Н), 3,68-3,51 (м, 2Н), 3,22-2,96 (м,  
10Н), 2,31-2,12 (м, 2Н), 1,99 (с, 6Н), 1,43 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

## 20 Соединение 300

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(  
{6-[(транс-4-метоксициклогексил)метокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил}сульфонил)  
-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 300А

25 6-((транс-4-метоксициклогексил)метокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонамид  
Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид  
Соединением 288Е и (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол Соединением 121А в процедуре  
для Соединения 24А.

## Соединение 300В

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(  
{6-[(транс-4-метоксициклогексил)метокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил}сульфонил)  
-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 300А в  
процедуре для Соединения 11D.

35 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,50 (с, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,23 (д, 1Н),  
7,90 (д, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 7,40 (м, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,27 (д, 1Н), 7,05 (д, 2Н), 6,61 (дд, 1Н),  
6,28 (дд, 1Н), 6,24 (д, 1Н), 4,20 (д, 2Н), 3,23 (с, 3Н), 3,03 (м, 5Н), 2,73 (с, 2Н), 2,18 (м, 6Н),  
1,98 (м, 5Н), 1,80 (м, 3Н), 1,39 (т, 2Н), 1,09 (м, 4Н), 0,93 (с, 6Н).

## Соединение 301

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(  
{6-[(цис-4-метоксициклогексил)метокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил}сульфонил)-  
2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 301А

45 6-((цис-4-метоксициклогексил)метокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонамид  
Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид  
Соединением 288Е и (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол Соединением 121А в процедуре  
для Соединения 24А.

## Соединение 301В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(6-[(цис-4-метоксициклогексил)метокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3b]пиридин-5-илокси)бензамид

5 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 301А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,49 (м, 1Н), 8,54 (м, 1Н), 8,23 (д, 1Н), 7,91 (д, 1Н), 7,59 (д, 1Н), 7,40 (м, 1Н), 7,34 (м, 2Н), 7,27 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,61 (дд, 1Н), 6,29 (дд, 1Н), 6,24 (д, 1Н), 4,20 (д, 2Н), 3,37 (м, 2Н), 3,19 (с, 3Н), 3,00 (с, 4Н), 2,73 (с, 2Н), 2,18 (м, 6Н), 1,96 (с, 2Н), 1,80 (м, 3Н), 1,50 (дд, 2Н), 1,37 (м, 6Н), 0,93 (с, 6Н).

10 Соединение 302

N-({5-хлор-6-[(4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперидин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

15 Соединение 302А

4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперидин

Соединение 296В (1,0 г) перемешивали в дихлорметане (15 мл) и трифторуксусной кислоте (15 мл) при 35°С в течение 48 часов. Смесь концентрировали, забирали в дихлорметане (100 мл) и перемешивали, и медленно добавляли насыщенный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 мл). Раствор разделяли, и органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

Соединение 302В

2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперидин-1-ил)метилбензоат

25 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 263G Соединением 302А в процедуре для Соединения 263Н.

Соединение 302С

2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперидин-1-ил)бензойная кислота

30 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3I Соединением 302В в процедуре для Соединения 3J.

Соединение 302D

1,1-дифтор-4-метиленициклогексан

35 Бутиллитий (12,32 мл, 2,5 М раствор в гексанах) при 0°С добавляли к раствору метилтрифенилфосфоний хлорида (9,63 г) в тетрагидрофуране (50 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Затем добавляли 4,4-дифторциклогексанон (3,76 г) в диоксане (150 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли воду (3 мл) и затем медленно добавляли гексан (150 мл), реакционную смесь фильтровали и получали раствор.

40 Соединение 302E

4,4-дифтор-1-(гидроксиметил)циклогексанол

К раствору Соединения 302D добавляли воду (75 мл), затем добавляли N-метилморфолин-N-оксид (6,4 мл, 50% раствор в воде) и OsO<sub>4</sub> (14,2 г, 2,5 вес.% раствор в трет-бутаноле), и реакционную смесь перемешивали в течение 96 часов при 50°С.

45 Раствор охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 мл) в течение 30 минут и затем подкисляли концентрированным водным раствором HCl. Раствор затем экстрагировали три раза этилацетатом, и органические слои объединяли, промывали 1М HCl и соевым раствором и

концентрировали. Сырую смесь хроматографировали на силикагеле с использованием 10-100% этилацетата в гексанах и затем 5% метанола в этилацетате, получая продукт.

#### Соединение 302F

5-хлор-6-((4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Это соединение получали, заменяя тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол Соединением 302E и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 40A в процедуре для Соединения 24A.

#### Соединение 302G

N-({5-хлор-6-[(4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперидин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 302C и Соединение 1F Соединением 302F в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (ушир.с, 2H), 8,51 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,53 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,69 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,10 (м, 4H), 2,88 (м, 1H), 2,33 (м, 2H), 2,15 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,73 (м, 4H), 1,52 (м, 1H), 1,40 (м, 2H), 1,31 (м, 1H), 0,93 (с, 3H), 0,91 (м, 2H).

#### Соединение 303

N-[(3-хлор-4-{[транс-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]метокси}фенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 303A

транс-4-морфолиноциклогексил)метанол

К транс-4-(гидроксиметил)циклогексил-трет-бутилкарбамату (0,500 г) добавляли хлорид водорода (4,0М в диоксане, 2,2 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и концентрировали. Полученное твердое вещество растворяли в ацетонитриле (4 мл) и обрабатывали N,N-диизопропилэтиламиноом (1,523 мл), затем 1-бром-2-(2-бромэтокси)этаном (0,556 г) и нагревали до 60°C. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали, загружали на силикагель (Reveleris 40 г) и элюировали с использованием градиента от 1% до 10% метанола/дихлорметан в течение 30 минут (поток=40 мл/мин), получая целевое соединение.

#### Соединение 303B

3-хлор-4-(((1R,4r)-4-морфолиноциклогексил)метокси)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метанол Соединением 303A в процедуре для Соединения 283A.

#### Соединение 303C

N-[(3-хлор-4-{[транс-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]метокси}фенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 303B в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (с, 1H), 10,96-10,59 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,50 (дд, 3H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,15-6,99 (м, 3H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,91 (д, 2H), 3,64 (с, 4H), 3,04 (с, 4H), 2,73 (с, 7H), 2,18 (с, 6H), 1,93 (м, 6H), 1,80-1,65 (м, 1H), 1,32 (м, 6H), 0,92 (с, 6H).

#### Соединение 304

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-(3-{циклопропил(1,3-тиазол-5-илметил)амино]пропил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

К раствору Соединения 291Е (95 мг) в дихлорметане (2 мл) и уксусной кислоте (0,5 мл) добавляли тиазол-5-карбальдегид (13 мг), затем триацетоксиборгидрид натрия (35 мг). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном (300 мл) и промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой и соевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Фильтрация и выпаривание растворителя давали сырой продукт, который растворяли в диметилсульфоксиде/метаноле (6 мл, 1:1) и загружали на Gilson, C18 (100А) 250×121,2 мм (10 микрон) с от 30% ацетонитрила до 65% ацетонитрила за 40 минут.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,67 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,57 (м, 2H), 8,03 (д, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,49 (м, 3H), 7,35 (м, 2H), 7,02 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,05 (д, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 2,18 (м, 7H), 1,95 (с, 2H), 1,79 (м, 3H), 1,37 (м, 3H), 0,92 (с, 6H), 0,45 (м, 4H).

Соединение 305

N-({3-хлор-4-[(транс-4-гидроксициклогексил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 305А

3-хлор-4-((транс-4-гидроксициклогексил)метокси)бензолсульфонамид

(Транс-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклогексил)метанол (275 мг, полученный согласно процедурам, описанным в WO2008/124878), и 3-хлор-4-фторбензолсульфонамид (259 мг) в тетрагидрофуране (15 мл) обрабатывали гидридом натрия (180 мг, 60%) в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (1 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа и концентрировали. Остаток растирали с водой и метанолом, получая целевое соединение.

Соединение 305В

N-({3-хлор-4-[(транс-4-гидроксициклогексил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 305А вместо Соединения 11В.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,71 (с, 1H), 11,38 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,51-7,55 (м, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,42 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,54 (д, 1H), 3,91 (д, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,78-1,90 (м, 4H), 1,63-1,75 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 1,00-1,25 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 306

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-хлор-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 306А

3-хлор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-хлор-3-нитробензолсульфонамид 4-фтор-3-хлорбензолсульфонамидом, дигидрохлорид 4-метилпиперазин-1-амина (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамином и  $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ -тетраметилэтан-1,2-диамин основанием

Ханига в процедуре для Соединения 6А.

Соединение 306В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-хлор-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 306А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,80 (с, 1Н), 11,17 (ушир.с, 1Н), 8,09 (д, 1Н), 7,71 (д, 1Н), 7,63 (д, 1Н), 7,58 (дд, 1Н), 7,53 (дд, 1Н), 7,50 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,74 (д, 1Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,42 (м, 1Н), 6,40 (т, 1Н), 6,16 (д, 1Н), 3,83 (м, 2Н), 3,24 (м, 2Н), 3,10 (м, 2Н), 3,06 (ушир.м, 4Н), 2,72 (с, 2Н), 2,17 (ушир.м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,83 (м, 1Н), 1,59 (ушир.м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 1,20 (дд, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 307

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-(трифторметил)фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 307А

4-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)-3-(трифторметил)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид 4-фтор-3-(трифторметил)бензолсульфонамидом и (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол Соединением 37С в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 307В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-(трифторметил)фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 307А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,07 (с, 1Н), 8,78 (д, 1Н), 8,58 (дд, 1Н), 8,42 (д, 1Н), 8,09 (д, 1Н), 7,67 (т, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,43 (м, 2Н), 7,16 (д, 1Н), 7,06 (м, 2Н), 6,74 (дд, 1Н), 6,51 (м, 2Н), 4,21 (д, 2Н), 3,87 (м, 2Н), 3,78 (тд, 2Н), 3,06 (м, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,25 (т, 2Н), 2,13 (м, 4Н), 1,95 (м, 6Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

Соединение 308

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(3-[циклопропил(2,2,2-трифторэтил)амино]пропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 308А

4-(3-(циклопропиламино)пропиламино)-3-нитробензолсульфонамид

К раствору Соединения 291С (4,14 г) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток растворяли в дихлорметане (300 мл) и промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и выпаривание растворителя давали целевое соединение.

Соединение 308В

4-(3-(циклопропил(2,2,2-трифторэтил)амино)пропиламино)-3-нитробензолсульфонамид

К раствору Соединения 308А (314 мг) в дихлорметане (6 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (255 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (258 мг).



Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном (300 мл) и промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой, соевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Фильтрация и выпаривание растворителя давали целевое соединение.

Соединение 308С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({3-[циклопропил(2,2,2-трифторэтил)амино]пропил)амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 308В в процедуре для Соединения 1G.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,67 (с, 1H), 11,38 (м, 1H), 8,55 (д, 2H), 8,03 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,05 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,82 (м, 4H), 2,18 (м, 7H), 1,38 (м, 2H), 0,92 (с, 6H), 0,44 (м, 4H).

Соединение 309

N-[(3-хлор-4-{[1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

К раствору Соединения 294В (0,150 г) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). После перемешивания в течение 1 часа реакционную смесь концентрировали и высушивали под высоким вакуумом. Остаток растворяли в дихлорметане (2 мл) и обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (0,050 г) и оксетан-3-оном (0,017 г) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и экстрагировали в дихлорметан (50 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором (25 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 40 г) с элюированием с градиентом от 0,5% до 5% метанола/дихлорметан в течение 30 минут (поток=40 мл/мин) обеспечила целевое соединение.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,70 (с, 1H), 11,21 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,61-7,42 (м, 3H), 7,42-7,26 (м, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,14-6,97 (м, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,41 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,51 (дт, 4H), 3,99 (д, 2H), 3,56-3,32 (м, 1H), 3,06 (с, 4H), 2,89-2,68 (м, 4H), 2,16 (д, 6H), 2,01-1,69 (м, 7H), 1,50-1,07 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 310

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3,5-дифтор-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 310А

3,5-дифтор-4-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)бензолсульфонамид  
Соединение 37С (0,423 г) в тетрагидрофуране (30 мл) обрабатывали  $\text{NaNH}$  (60%-ая дисперсия в масле) (0,480 г), перемешивали 20 минут при температуре окружающей среды, обрабатывали 3,4,5-трифторбензолсульфонамидом (0,633 г) и перемешивали 30 минут. Добавляли  $\text{N,N}$ -диметилацетамид (15 мл), чтобы увеличить растворимость реагентов, и перемешивание продолжали в течение ночи при температуре окружающей среды. Добавляли дополнительное количество  $\text{NaNH}$  (60%-ая дисперсия в масле) (0,480 г) и  $\text{N,N}$ -диметилацетамида (15 мл), и смесь нагревали в течение ночи при 50°C.

Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и затем разделяли

между насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Концентрат хроматографировали на функционализированном амином силикагеле с от 0 до 2% метанола в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента. Остаток далее

очищали ВЭЖХ с обращенной фазой на колонке C18, используя градиент 10-70% ацетонитрила/0,1% трифторуксусной кислоты в воде, получая целевое соединение.

Соединение 310В  
4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3,5-дифтор-4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 310А в процедуре для Соединения 1G.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, пиридин- $d_5$ )  $\delta$  13,06 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,11 (м, 2H), 8,08 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,50 (дд, 1H), 4,26 (д, 2H), 3,85 (дд, 1H), 3,83 (дд, 1H), 3,74 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,87 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 311

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-({3-[циклопропил(оксетан-3-ил)амино]пропил}амино)-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 311А

4-(3-(циклопропил(оксетан-3-ил)амино)пропиламино)-3-нитробензолсульфонамид

К раствору Соединения 308А (314 мг) в дихлорметане (5 мл) добавляли оксетан-3-он (72 мг), затем триацетоксиборгидрид натрия (318 мг). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном (300 мл) и промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой и солевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации, выпаривание растворителя давало сырое целевое соединение.

Соединение 311В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-({3-[циклопропил(оксетан-3-ил)амино]пропил}амино)-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 311А в процедуре для Соединения 1G.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,65 (с, 1H), 11,37 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,03 (м, 3H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,62 (м, 2H), 4,48 (т, 2H), 3,98 (м, 1H), 3,37 (м, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,73 (д, 2H), 2,59 (м, 2H), 2,23 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,74 (м, 3H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H), 0,41 (м, 4H).

Соединение 312

N-[(3-хлор-4-{[1-(1-метил-L-пролил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

К Соединению 294В (0,065 г) добавляли хлорид водорода (4,0 М в диоксане, 0,339 мл) и несколько капель метанола. Через 30 минут реакционную смесь концентрировали и добавляли (S)-1-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (0,013 г),  $\text{N}^1$ -((этилимино)метил)- $\text{N}^3, \text{N}^3$ -диметилпропан-1,3-диамингидрохлорид (0,026 г), суспендированный в

дихлорметане (0,5 мл), затем диизопропилэтиламин (0,036 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь загружали на силикагель (Reveleris 40 г) и элюировали с использованием градиента от 1% до 10% метанола (содержащего 1н. NH<sub>3</sub>)/дихлорметан в течение 30 минут (поток=

5

40 мл/минуты), получая целевое соединение.  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,51 (с, 1H), 10,00-9,22 (м, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,44-7,38 (м, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,29 (д, 1H), 7,12-7,01 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,61 (дд, 1H), 6,31 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,85 (д, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,92 (с, 4H), 3,17-2,89 (м, 8H), 2,73 (с, 4H), 2,38 (с, 3H), 2,18 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,57 (с, 2H), 1,39 (с, 2H), 1,22 (м, 2H), 0,96 (м, 6H).

10

Соединение 313

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3,4-дифтор-5-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

15

Соединение 313А

3,4-дифтор-5-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали как побочный продукт в процедуре для Соединения 310А.

20

Соединение 313В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3,4-дифтор-5-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

25

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 313А в процедуре для Соединения 1G.

30

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,66 (м, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,77 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (дд, 1H), 4,12 (д, 2H), 3,83 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,08 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,15 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,82 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

35

Соединение 314

N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

40

Соединение 314А

(S)-5-хлор-6-((4-циклопропилморфолин-2-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Раствор Соединения 244В (250 мг), безводного метанола (6 мл), (1-этоксициклопропокси)триметилсилана (0,474 мл) и уксусной кислоты (0,509 мл) нагревали при 70°C в течение 30 минут. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли цианоборгидрид натрия (112 мг), и смесь перемешивали в течение 18 часов. Добавляли дополнительное количество цианоборгидрида натрия (75 мг), и перемешивание продолжали 18 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток разделяли между метиленхлоридом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Сырой продукт отделяли от высушенного слоя метиленхлорида и очищали на силикагеле и элюировали 1, 2,5, 5, 10%-ым метанолом в ступенчатом градиенте метиленхлорида, получая целевое соединение.

45

Соединение 314В

N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-

пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 314А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 12,98 (с, 1Н), 9,09 (д, 1Н), 8,69 (д, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,66-7,64 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,53 (м, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 5,72 (ушир.с, 1Н), 4,62-4,57 (м, 1Н), 4,51-4,47 (м, 1Н), 3,99 (м, 1Н), 3,85 (м, 1Н), 3,57 (м, 1Н), 3,08-3,01 (м, 5Н), 2,77 (с, 2Н), 2,69 (м, 1Н), 2,39-2,24 (м, 4Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,57 (м, 1Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (м, 6Н), 0,48-0,3 (м, 4Н).

Соединение 315

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперидин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 302С и Соединение 1Е Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,70 (с, 1Н), 11,35 (ушир.с, 1Н), 8,61 (м, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,82 (дд, 1Н), 7,45-7,57 (м, 3Н), 7,33 (д, 2Н), 7,15 (д, 1Н), 7,01 (д, 2Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,40 (дд, 1Н), 6,11 (д, 1Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,53 (м, 2Н), 3,27 (м, 4Н), 2,63 (м, 2Н), 2,04 (м, 2Н), 1,91 (с, 2Н), 1,77 (м, 2Н), 1,62 (м, 4Н), 1,45 (м, 2Н), 1,38 (м, 2Н), 1,27 (м, 1Н), 1,23 (м, 4Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 316

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперидин-1-ил)-N-{[3-хлор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 316А

3-хлор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метанол (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанолом в процедуре для Соединения 283А.

Соединение 316В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперидин-1-ил)-N-{[3-хлор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 302С и Соединение 1F Соединением 316А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,77 (с, 1Н), 11,35 (ушир.с, 1Н), 8,06 (м, 1Н), 7,88 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 7,53 (т, 1Н), 7,46 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,22 (д, 1Н), 7,01 (д, 2Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,42 (дд, 1Н), 6,11 (д, 1Н), 3,99 (д, 2Н), 3,88 (дд, 2Н), 3,52 (м, 2Н), 3,34 (м, 4Н), 2,62 (м, 2Н), 2,04 (м, 4Н), 1,76 (м, 2Н), 1,68 (м, 2Н), 1,46 (м, 2Н), 1,38 (м, 4Н), 0,92 (с, 6Н), 0,75 (м, 2Н).

Соединение 317

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}морфолин-4-метилкарбоксилат

Соединение 317А

2-((2-нитро-4-сульфамоилфениламино)метил)морфолин-4-метилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя метилйодид метилхлорформиадом в процедуре для Соединения 134В.

Соединение 317В

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}морфолин-4-метилкарбоксилат

5 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 317А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,00 (с, 1Н), 9,26 (д, 1Н), 8,84 (т, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,35 (д, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 7,66 (м, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,91 (ушир.с, 1Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 4,29-4,03 (м, 1Н), 3,89-3,70 (м, 3Н), 3,71 (с, 3Н), 3,55-3,38 (м, 3Н), 3,07 (м, 4Н), 2,96 (дт, 1Н), 2,86 (дд, 1Н), 2,77 (с, 2Н), 2,26 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

Соединение 318

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}-*N*-этил-*N*-метилморфолин-4-карбоксамид

15 Соединение 318А

*N*-этил-*N*-метил-2-((2-нитро-4-сульфамоилфениламино)метил)морфолин-4-карбоксамид

Целевое соединение получали, заменяя метилйодид *N*-метил-*N*-этилкарбамилхлоридом в процедуре для Соединения 134В.

20 Соединение 318В

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}-*N*-этил-*N*-метилморфолин-4-карбоксамид

25 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 318А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,00 (с, 1Н), 9,26 (д, 1Н), 8,86 (т, 1Н), 8,44 (д, 1Н), 8,33 (дд, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 7,67 (т, 1Н), 7,64 (д, 1Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,91 (д, 1Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 6,48 (м, 1Н), 3,92-3,85 (м, 2Н), 3,75 (д, 1Н), 3,62 (дт, 1Н), 3,55-3,48 (м, 1Н), 3,45-3,39 (м, 2Н), 3,21 (кв, 2Н), 3,07 (м, 4Н), 2,99 (дт, 1Н), 2,90 (дд, 1Н), 2,77 (с, 2Н), 2,76 (с, 3Н), 2,26 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 1,06 (т, 3Н), 0,93 (с, 6Н).

Соединение 319

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-*N*-{[4-({[4-(метилсульфонил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 319А

4-((4-(метилсульфонил)морфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

40 Целевое соединение получали, заменяя метилйодид метансульфонилхлоридом в процедуре для Соединения 134В.

Соединение 319В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-*N*-{[4-({[4-(метилсульфонил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

45 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 319А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,00 (с, 1Н), 9,25 (д, 1Н), 8,84 (т, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,32 (дд, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 7,67 (т, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,44 (д, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,92 (д, 1Н),

6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,92-3,88 (м, 2H), 3,64 (м, 2H), 3,56 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 3,07 (м, 4H), 3,04 (с, 3H), 2,95-2,88 (м, 2H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 320

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-(3-[циклобутил(циклопропил)амино]пропил)амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 320А

10 4-(3-(циклобутил(циклопропил)амино)пропиламино)-3-нитробензолсульфонамид  
К раствору Соединения 308А (314 мг) в дихлорметане (5 мл) добавляли циклобутанон (70 мг), затем триацетоксиборгидрид натрия (318 мг). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном (300 мл) и промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой и солевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации выпаривание растворителя давало целевое соединение.

15 Соединение 320В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-(3-[циклобутил(циклопропил)амино]пропил)амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

20 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 320А в процедуре для Соединения 1G.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,65 (с, 1H), 8,70 (м, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,03 (м, 3H), 6,66 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,37 (кв, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,63 (м, 2H), 2,21 (м, 8H), 1,82 (м, 3H), 1,53 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (м, 6H), 0,41 (м, 4H).

Соединение 321

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

30 Соединение 321А

5,5-дифтор-2-оксоциклогексанэтилкарбоксилат

35 К раствору диэтил-4,4-дифторгептандиоата (4,3 г) в толуоле (50 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (2,87 г) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили 1н. водным раствором  $\text{HCl}$  (100 мл) и экстрагировали простым диэтиловым эфиром (150 мл). Эфирный слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 40 г) с элюированием с градиентом от 1% до 5% этилацетата/гексаны давала целевое соединение.

Соединение 321В

40 5,5-дифтор-2-(трифторметилсульфонилокси)циклогекс-1-енэтилкарбоксилат

45 К раствору Соединения 321А (2,37 г) в дихлорметане (40 мл) при 0°C добавляли N,N-диизопропилэтиламин (5,02 мл), затем ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (2,33 мл), и реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь гасили 10 мл воды, затем 1н. водным раствором  $\text{HCl}$  (100 мл). Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (3x75 мл), и объединенные органические фракции промывали солевым раствором (50 мл) и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 40 г) с элюированием с градиентом от 1% до 25% этилацетата/гексаны давала целевое соединение.

## Соединение 321C

## 2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енэтилкарбоксилат

Раствор Соединения 321B (3,47 г), 4-хлорфенилбороновой кислоты (1,925 г) и фторида цезия (3,43 г) в 30 мл 1,2-диметоксэтана и 15 мл этанола дегазировали азотом в течение 5 минут. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,237 г), и реакционную смесь нагревали до 70°C. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром (200 мл) и промывали 1н. водным раствором HCl (100 мл) и соевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 40 г) с элюированием с градиентом от 1% до 8% этилацетата/гексаны в течение 40 минут давала целевое соединение.

## Соединение 321D

## (2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енил)метанол

К раствору Соединения 321C (1,84 г) в простом диэтиловом эфире (25 мл) при 0°C добавляли литий-алюминийгидрид (1,0М, 4,28 мл). Реакционную смесь гасили капельным добавлением воды, затем добавляли 1н. водный раствор HCl (50 мл), и реакционную смесь разбавляли простым диэтиловым эфиром (100 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

## Соединение 321E

## 2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енкарбальдегид

К раствору Соединения 321D (1,38 г) в дихлорметане (25 мл) добавляли перйодинан Десса-Мартина (2,489 г), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили 1н. водным раствором NaOH (75 мл), и продукт экстрагировали в дихлорметан (2×100 мл). Объединенные органические фракции промывали соевым раствором (75 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveris 80 г) с элюированием с градиентом от 1% до 10% этилацетата/гексаны в течение 40 минут давала целевое соединение.

## Соединение 321F

## 2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 15E Соединением 321E в процедуре для Соединения 15G.

## Соединение 321G

## 2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 15G Соединением 321F в процедуре для Соединения 15H.

## Соединение 321H

## 4-(4-([2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил)пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 321G и Соединение 1E Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,74-11,63 (м, 1H), 11,53-11,29 (м, 1H), 8,57 (д, 2H), 8,05 (д, 1H), 7,85-7,77 (м, 1H), 7,49 (д, 3H), 7,38 (д, 2H), 7,16-7,06 (м, 3H), 6,73-6,64 (м, 1H), 6,43-6,36 (м, 1H), 6,21-6,14 (м, 1H), 3,93-3,77 (м, 2H), 3,29 (д, 4H), 3,07 (с, 4H), 2,79-2,57 (м, 4H), 2,45 (дд, 2H), 2,19 (с, 6H), 1,99-1,80 (м, 1H), 1,70-1,54 (м, 2H), 1,38-1,13

(м, 2H).

Соединение 322

N-[(3-хлор-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 322A

4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

1-трет-Бутил-4-этил-4-фторпиперидин-1,4-дикарбоксилат (2 г) забирали в тетрагидрофуране (20 мл) и охлаждали в ванне со льдом. Добавляли по каплям литий-алюминийгидрид (1,0М в диоксане, 5,09 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой и 1М водным раствором NaOH и затем перемешивали еще 1 час при комнатной температуре. Смесь экстрагировали этилацетатом, и экстракты объединяли и промывали водой и соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт использовали без дальнейшей очистки.

Соединение 322B

4-((2-хлор-4-сульфамоилфеноксид)метил)-4-фторпиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол

Соединением 322A и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид 3-хлор-4-фторбензолсульфонамидом в процедуре для Соединения 24A.

Соединение 322C

3-хлор-4-((4-фторпиперидин-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1A Соединением 322B в процедуре для Соединения 1B.

Соединение 322D

3-хлор-4-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

К раствору Соединения 322C (830 мг) в тетрагидрофуране (15 мл) и уксусной кислоте (5 мл) добавляли оксетан-3-он (163 мг) и МР-цианоборгидрид (2,38 ммоль/г, 1,9 г).

Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в простом эфире, и твердый продукт собирали фильтрацией.

Соединение 322E

N-[(3-хлор-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 322D и Соединением 1E Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,52 (т, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,42 (м, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,55 (т, 2H), 4,44(т, 2H), 4,24 (д, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,07 (ушир.с, 4H), 2,74 (м, 2H), 2,59 (м, 2H), 2,14 (м, 7H), 1,95 (м, 4H), 1,78 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H)

Соединение 323

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-хлор-4-(тетрагидрофуран-3-илметокси)фенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 323A



3-хлор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид 4-фтор-3-хлорбензолсульфонамидом и (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол (тетрагидрофуран-3-ил)метанолом в процедуре для Соединения 24А, кроме того, что здесь  
5 диметилформаид использовали вместо тетрагидрофурана, и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение двух дней.

Соединение 323В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{  
10 [3-хлор-4-(тетрагидрофуран-3-илметокси)фенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-  
б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 323А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,73 (с, 1Н), 8,07 (д, 1Н), 7,89 (д, 1Н),  
15 7,80 (дд, 1Н), 7,59 (д, 1Н), 7,51 (дд, 1Н), 7,49 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,23 (д, 1Н), 7,03 (д, 2Н),  
6,66 (дд, 1Н), 6,42 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,07 (м, 2Н), 3,80 (м, 2Н), 3,68 (м, 1Н) 3,56 (м, 1Н),  
3,10 (ушир.м, 4Н), 2,85 (ушир.с, 2Н), 2,69 (м, 1Н), 2,32 (ушир.м, 4Н), 2,17 (ушир.м, 2Н),  
2,02 (м, 1Н), 1,96 (с, 2Н), 1,69 (м, 1Н), 1,40 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

Соединение 324

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-  
20 {[транс-4-гидроксициклогексил]метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло  
[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 324А

4-((транс-4-гидроксициклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 39В Соединением 120А в  
25 процедуре для Соединения 39С.

Соединение 324В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-  
30 {[транс-4-гидроксициклогексил]метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло  
[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 321G и Соединение 1F Соединением 324А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1Н), 11,41 (с, 1Н), 8,65-8,50 (м,  
2Н), 8,05 (д, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,60-7,44 (м, 3Н), 7,41-7,34 (м, 2Н), 7,14-7,02 (м, 3Н), 6,68  
35 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,17 (д, 1Н), 4,50 (д, 1Н), 3,23 (т, 2Н), 3,06 (с, 4Н), 2,70 (д, 4Н), 2,44  
(с, 2Н), 2,33-1,94 (м, 6Н), 1,78 (дд, 4Н), 1,51 (д, 2Н), 1,23 (с, 2Н), 1,16-0,92 (м, 2Н).

Соединение 325

N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{  
40 [9-(4-хлорфенил)-3-(оксетан-3-ил)-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-8-ил]метил}пиперазин-1-  
ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 325А

2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)-4-(4-((9-(4-хлорфенил)-3-(оксетан-3-ил)-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

Целевое соединение получали, заменяя 1,3-дифторпропан-2-он оксетан-3-оном в  
45 процедуре для Соединения 265G.

Соединение 325В

2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)-4-(4-((9-(4-хлорфенил)-3-(оксетан-3-ил)-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 15G Соединением 325A в процедуре для Соединения 15H.

Соединение 325C

N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{  
5 [9-(4-хлорфенил)-3-(оксетан-3-ил)-3-азаспиро[5.5]ундец-8-ен-8-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 325B и Соединение 1F Соединением 286A в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1H), 11,13 (с, 1H), 8,05 (д, 1H),  
10 7,87 (д, 1H), 7,80-7,70 (м, 1H), 7,59-7,46 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,21 (д, 1H), 7,11-7,03 (м, 2H), 6,66 (д, 1H), 6,41 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,50 (дд, 4H), 4,26 (д, 2H), 3,85-3,69 (м, 2H), 3,61 (д, 3H), 3,05 (с, 4H), 2,69 (с, 2H), 2,37 (с, 4H), 2,17 (с, 6H), 2,04 (с, 2H), 1,87 (д, 4H), 1,49 (д, 6H).

Соединение 326

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{  
15 [4-({[(2R)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 326A

(R)-4-((4-циклопропилморфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 173A Соединением 258E в  
20 процедуре для Соединения 173B.

Соединение 326B

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{  
[4-({[(2R)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-  
25 (1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130C Соединением 326A в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,88 (т, 1H), 8,44 (д, 1H),  
8,34 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H),  
30 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 3,88 (д, 1H), 3,84-3,81 (м, 1H), 3,59 (дт, 1H), 3,50-3,40 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,93 (д, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,69 (д, 1H), 2,34 (дт, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,21 (т, 1H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,58 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H), 0,45-0,39 (м, 4H).

Соединение 327

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{  
35 [4-({[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 327A

(S)-4-((4-циклопропилморфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 173A Соединением 259E в  
40 процедуре для Соединения 173B.

Соединение 327B

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{  
[4-({[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-  
(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130C Соединением 327A в  
45 процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,88 (т, 1H), 8,44 (д, 1H),  
8,34 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H),

6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 3,88 (д, 1H), 3,84-3,81 (м, 1H), 3,59 (дт, 1H), 3,50-3,40 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,93 (д, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,69 (д, 1H), 2,34 (дт, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,21 (т, 1H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,58 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H), 0,45-0,39 (м, 4H).

Соединение 328

5 4-(4-{[5-(4-хлорфенил)спиро[2.5]окт-5-ен-6-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 328А

спиро[2.5]октан-5-он

10 К раствору 3-этоксциклогекс-2-енона (48,1 мл) в простом эфире (1000 мл) добавляли изопропилат титана(IV) (110 мл), с последующим добавлением, при температуре окружающей среды, этилмагний бромида (357 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды и затем гасили водой (500 мл). Органический слой отделяли (декантировали), и водный слой экстрагировали простым  
15 эфиром (3×300 мл). Объединенные экстракты частично концентрировали до приблизительно 300 мл. Добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (3,0 г), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>,  
20 высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали дробной перегонкой (1-ая фракция темп. кипения 27°C при 23 торр (не продукт), 2-ая фракция (продукт) темп. кипения 75°C при 8 торр).

Соединение 328В

5-хлорспиро[2.5]окт-5-ен-6-карбальдегид

25 N,N-диметилформаид (2,1 мл) в дихлорметане (3,2 мл) при -5°C медленно обрабатывали POCl<sub>3</sub> (2,33 мл), поддерживая температуру ванны менее 0°C.

Охлаждающую ванну удаляли, и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь возвращали на охлаждающую ванну, и к реакционной смеси медленно добавляли Соединение 328А (2,484 г) в дихлорметане  
30 (4 мл). Реакционную смесь нагревали при 45°C в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем вливали в смесь льда и насыщенного водного раствора ацетата натрия. После расплавления льда, смесь экстрагировали простым диэтиловым эфиром. Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и солевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали.

35 Концентрат хроматографировали с от 0 до 10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в гексанах, затем 25% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в гексанах и затем 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюентов.

Соединение 328С

5-(4-хлорфенил)спиро[2.5]окт-5-ен-6-карбальдегид

40 Соединение 328В (2,9 г), 4-хлорфенилбороновую кислоту (2,87 г), ацетат палладия (II) (0,103 г), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,28 г) и тетрабутиламмоний бромид (4,93 г) объединяли в круглодонной колбе на 100 мл с водой (17,0 мл). Колбу промывали азотом и перемешивали при 45°C в течение 14 часов. Реакционную смесь разделяли между солевым раствором и простым диэтиловым эфиром. Органический слой промывали солевым  
45 раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали через слой целита, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с от 0 до 2% этилацетата в гексанах в качестве элюента.

Соединение 328D

2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((5-(4-хлорфенил)спиро[2.5]окт-5-ен-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

Целевое соединение получали, заменяя трет-бутилпиперазинкарбоксилат Соединением 15F, и 4-хлорбифенил-2-карбоксальдегид Соединением 328С в процедуре для Соединения 1А.

Соединение 328Е

гидрохлорид 2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((5-(4-хлорфенил)спиро[2.5]окт-5-ен-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойной кислоты

Соединение 328D (0,85 г) в смеси тетрагидрофурана (4,8 мл), метанола (2,4 мл) и воды (2,4 мл) обрабатывали LiOH·H<sub>2</sub>O (0,184 г) и нагревали в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, чтобы удалить тетрагидрофуран и метанол, и подкисляли 1н. водным раствором HCl, что приводило к осаждению продукта. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и высушивали в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу при 80°C, получая целевое соединение.

Соединение 328F

4-(4-{[5-(4-хлорфенил)спиро[2.5]окт-5-ен-6-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 328Е в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,07 (с, 1H), 9,32 (д, 1H), 8,68 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,10 (м, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,51 (м, 2H), 3,97 (дд, 2H), 3,30 (тд, 2H), 3,16 (т, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,81 (с, 2H), 2,37 (т, 2H), 2,16 (м, 4H), 2,11 (с, 2H), 1,81 (м, 1H), 1,58 (дд, 2H), 1,45 (т, 2H), 1,32 (кв.д, 2H), 0,38 (с, 4H).

Соединение 329

N-([5-хлор-6-({4-[циклопропил(оксетан-3-ил)амино]циклогексил}метокси)пиридин-3-ил]сульфонил)-4-(4-([2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 329А

4-(циклопропиламино)циклогексанэтилкарбоксилат

К раствору 4-оксоциклогексанэтилкарбоксилата (3,4 г) в дихлорметане (30 мл) добавляли циклопропанамином (1,14 г), затем триацетоксиборгидрид натрия (4,24 г). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном (300 мл) и промывали 2н. NaOH, водой, соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и выпаривание растворителя давали целевое соединение.

Соединение 329В

4-(циклопропил(оксетан-3-ил)амино)циклогексанэтилкарбоксилат

К раствору Соединения 329А (1,05 г) в дихлорметане (10 мл) добавляли оксетан-3-он (0,358 г), затем триацетоксиборгидрид натрия (1,05 г). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном (300 мл) и промывали 2н. водным раствором NaOH, водой, соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и выпаривание растворителя давали целевое соединение.

Соединение 329С

(4-(циклопропил(оксетан-3-ил)амино)циклогексил)метанол

К раствору Соединения 329В (1,2 г) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли литий-

алюминийгидрид (0,681 г). Смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли по каплям 2н. водный раствор NaOH. Смесь затем разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и выпаривание растворителя давали целевое соединение.

5 Соединение 329D

5-хлор-6-((4-(циклопропил(оксетан-3-ил)амино)циклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

К раствору Соединения 329C (706 мг) в N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 300 мг). Смесь перемешивали в течение 30 минут и  
10 затем добавляли 5,6-дихлорпиридин-3-сульфонамид (706 мг). Смесь перемешивали в течение ночи. На смесь подливали водный раствор NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации и упаривания растворителя остаток  
15 загружали на картридж с силикагелем и элюировали 5-10% 7н. NH<sub>3</sub> в метаноле в дихлорметане, получая целевое соединение.

Соединение 329E

N-([5-хлор-6-({4-[циклопропил(оксетан-3-ил)амино]циклогексил}метокси)пиридин-3-ил]сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}  
20 пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 329D в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,64 (с, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,16 (с, 1H),  
25 8,02 (д, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,70 (м, 2H), 4,43 (т, 3H), 4,19 (м, 2H), 3,12 (м, 4H), 2,84 (м, 2H), 2,19 (м, 6H), 1,96 (с, 3H), 1,77 (м, 3H), 1,38 (м, 7H), 0,93 (с, 6H), 0,44 (м, 4H).

Соединение 330

4-(4-{[5-(4-хлорфенил)спиро[2.5]окт-5-ен-6-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-([4-({4-  
30 циклопропилморфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3J Соединением 328E и Соединение 11B Соединением 218A в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,01 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,88 (т, 1H), 8,43 (д, 1H),  
35 8,34 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 6,95 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,58 (тд, 1H), 3,45 (м, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,93 (д, 1H), 2,81 (с, 2H), 2,69 (д, 1H), 2,35 (м, 3H), 2,19 (м, 5H), 2,11 (с, 2H), 1,58 (м, 1H), 1,45 (т, 2H), 0,42 (м, 8H).

Соединение 331

N-({3-хлор-4-([4-циклопропилморфолин-2-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-  
40 (4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 331A

2-((2-хлор-4-сульфамойлфеноксид)метил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат  
45 К раствору 2-(гидроксиметил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилата (0,478 г) в безводном N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,280 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут с последующим добавлением 3-хлор-4-фторбензолсульфонамида (0,419 г). Смесь перемешивали при

40°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), и смесь доводили до pH ~pH 7 и экстрагировали этилацетатом. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем с элюированием 60%-ым этилацетатом в гексане, получая целевое соединение.

5 Соединение 331В

3-хлор-4-(морфолин-2-илметокси)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 113А Соединением 331А в процедуре для Соединения 134А.

Соединение 331С

10 3-хлор-4-((4-циклопропилморфолин-2-ил)метокси)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 173А Соединением 331В в процедуре для Соединения 173В.

Соединение 331D

15 N-({3-хлор-4-[(4-циклопропилморфолин-2-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 331С в процедуре для Соединения 130D.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,04 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,27 (дд, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 7,05 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,50 (м, 1H), 4,20 (дд, 1H), 4,10 (дд, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,86 (д, 1H), 3,58 (дт, 1H), 3,06 (м, 5H), 2,77 (с, 2H), 2,69 (д, 1H), 2,40-2,20 (м, 4H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,60 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H), 0,41 (м, 4H).

Соединение 332

25 N-[(3-хлор-4-{[(4-циклопропилморфолин-2-ил)метил]амино}фенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 332А

30 2-((2-хлор-4-сульфамойлфениламино)метил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

Раствор 3-хлор-4-фторбензолсульфонамида (1,0 г), 2-(аминометил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилата (1,135 г) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,246 мл) в диметилсульфоксиде (15 мл) перемешивали при 115°C в течение 72 часов. Смесь концентрировали, и остаток очищали на колонке с силикагелем с элюированием 60%-ым этилацетатом, получая целевое соединение.

Соединение 332В

3-хлор-4-(морфолин-2-илметиламино)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 113А Соединением 332А в процедуре для Соединения 134А.

Соединение 332С

40 3-хлор-4-(((4-циклопропилморфолин-2-ил)метил)амино)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 173А Соединением 332В в процедуре для Соединения 173В.

Соединение 332D

45 N-[(3-хлор-4-{[(4-циклопропилморфолин-2-ил)метил]амино}фенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 332С в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 8,45 (м, 2H), 8,21 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,78 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,50 (м, 1H), 6,37 (м, 1H), 3,84 (д, 1H), 3,77 (м, 1H), 3,54 (дт, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,94 (д, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,68 (д, 1H), 2,32 (дт, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,18-2,12 (м, 5H), 1,97 (с, 2H), 1,55 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H), 0,41 (м, 4H).

Соединение 333

2-{{(2-хлор-4-{{[4-(4-{{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси) бензоил]сульфамоил}фенил) амино]метил}-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамид

Соединение 333А

2-((2-хлор-4-сульфамоилфениламино)метил)-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 134А Соединением 332В и метилйодид N-метил-N-этилкарбамилхлоридом в процедуре для Соединения 134В.

Соединение 333В

2-{{(2-хлор-4-{{[4-(4-{{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензоил]сульфамоил}фенил) амино]метил}-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 333А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,20 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,79 (д, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,52 (дд, 1H), 6,49 (д, 1H), 6,43 (м, 1H), 3,83 (д, 2H), 3,73 (д, 1H), 3,59 (дт, 1H), 3,41-3,35 (м, 3H), 3,20 (кв, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,95 (т, 1H), 2,84 (дд, 1H), 2,76 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,25 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,04 (т, 3H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 334

(2S)-2-{{(3-хлор-5-{{[4-(4-{{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензоил]сульфамоил}пиридин-2-ил)окси]метил}-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамид

Соединение 334А

(S)-2-((3-хлор-5-сульфамоилпиридин-2-илокси)метил)-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 134А Соединением 244В и метилйодид N-метил-N-этилкарбамилхлоридом в процедуре для Соединения 134В.

Соединение 334В

(2S)-2-{{(3-хлор-5-{{[4-(4-{{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензоил]сульфамоил}пиридин-2-ил)окси]метил}-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 334А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 12,98 (с, 1H), 9,08 (д, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,58 (дд, 1H), 4,47 (дд, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,63 (дт, 1H), 3,45 (д, 1H), 3,22 (кв, 2H), 3,07 (м, 4H), 3,05-2,95 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,07 (т, 3H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 335

N-{{(5-хлор-6-{{[4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино} пиридин-3-ил)сульфонил}-4-(4-{{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-

пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 335А

2-((3-хлор-5-сульфамоилпиридин-2-иламино)метил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат

5 Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 40А и (тетрагидропиран-4-ил)метиламин 2-(аминометил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилатом в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 335В

5-хлор-6-(морфолин-2-илметиламино)пиридин-3-сульфонамид

10 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 113А Соединением 335А в процедуре для Соединения 134А.

Соединение 335С

5-хлор-6-((4-циклопропилморфолин-2-ил)метиламино)пиридин-3-сульфонамид

15 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 173А Соединением 335В в процедуре для Соединения 173В.

Соединение 335D

N-[(5-хлор-6-[[4-циклопропилморфолин-2-ил]метил]амино)пиридин-3-ил]сульфонил-4-(4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

20 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 335С в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,02 (с, 1H), 9,15 (д, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,80 (т, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,65 (т, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,52 (м, 1H), 6,49 (д, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,70 (м, 1H), 3,54 (дт, 1H), 3,05 (м, 4H), 2,99 (д, 1H), 2,76 (с, 2H), 2,68 (д, 1H), 2,32 (дт, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,12 (м, 5H), 1,97 (с, 2H), 1,53 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H), 0,40 (м, 4H).

Соединение 336

2-[[3-хлор-5-[[4-(4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензоил]сульфамоил]пиридин-2-ил]амино]метил]-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамид

30 Соединение 336А

2-((3-хлор-5-сульфамоилпиридин-2-иламино)метил)-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамид

35 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 134А Соединением 335В и метилйодид N-метил-N-этилкарбамилхлоридом в процедуре для Соединения 134В.

Соединение 336В

2-[[3-хлор-5-[[4-(4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензоил]сульфамоил]пиридин-2-ил]амино]метил]-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамид

40 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 336А в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,03 (с, 1H), 9,14 (д, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,66 (т, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,74 (дд, 1H), 6,51 (м, 1H), 6,48 (д, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,90-3,70 (м, 4H), 3,59 (дт, 1H), 3,43 (д, 1H), 3,17 (кв, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,95 (дт, 1H), 2,81 (дд, 1H), 2,76 (с, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,25 (м, 2H), 2,13 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,03 (т, 3H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 337



4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 337А

5 4,4-диметил-2-(трифторметилсульфонилокси)циклогекс-1-енметилкарбоксилат  
К суспензии промытого гексаном NaH (17 г) в дихлорметане (700 мл) по каплям при 0°С добавляли 5,5-диметил-2-метоксикарбонилциклогексанон (38,5 г). После перемешивания в течение 30 минут, смесь охлаждали до -78°С и добавляли трифторуксусный ангидрид (40 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной  
10 температуры и перемешивали в течение 24 часов. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали, получая продукт.

Соединение 337В

2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енметилкарбоксилат

15 Соединение 337А (62,15 г), 4-хлорфенилбороновую кислоту (32,24 г), CsF (64 г) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (2 г) в смеси 2:1 диметоксиэтан/метанол (600 мл) нагревали до 70°С в течение 24 часов. Смесь концентрировали. Добавляли простой эфир (4×200 мл), и смесь фильтровали. Объединенный эфирный раствор концентрировали, получая продукт.

20 Соединение 337С

(2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метанол

К смеси LiBH<sub>4</sub> (13 г), Соединения 337В (53,8 г) и простого эфира (400 мл) медленно через шприц добавляли метанол (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной  
25 температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили 1н. HCl с охлаждением льдом. Смесь разбавляли водой и экстрагировали простым эфиром (3×100 мл). Экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 0-30% этилацетата/гексаны.

Соединение 337D

30 4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат

Метилсульфонилхлорид (7,5 мл) при 0°С добавляли через шприц к Соединению 337С (29,3 г) и триэтиламину (30 мл) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл), и смесь перемешивали в течение 1  
35 минуты. Добавляли N-трет-бутоксикарбонилпиперазин (25 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Суспензию промывали соевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 10-20% этилацетата/гексаны.

Соединение 337E

1-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин

40 Соединение 337D (1 г) перемешивали в дихлорметане (10 мл), трифторуксусной кислоте (10 мл) и триэтилсилане (1 мл) в течение 1 часа. Смесь концентрировали, забирали в смеси дихлорметана (100 мл) и насыщенного водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, получая продукт.

45 Соединение 337F

5-бром-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин

К смеси 5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (15,4 г) в тетрагидрофуране (250 мл) добавляли 1М гексаметилдисилазид лития в тетрагидрофуране (86 мл), и через 10 минут

добавляли TIPS-Cl (триизопропилхлорсилан) (18,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром, и полученный раствор промывали дважды водой. Экстракты высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле с использованием 10% этилацетата/гексаны.

#### Соединение 337G

1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ол

К смеси Соединения 337F (24,3 г) в тетрагидрофуране (500 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли 2,5M BuLi (30,3 мл). Через 2 минуты добавляли триметилборат (11,5 мл), и смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали три раза этилацетатом, и объединенные экстракты промывали соевым раствором и концентрировали. Сырой продукт забирали в тетрагидрофуране (200 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и добавляли 1M водный раствор NaOH (69 мл), затем 30% водный раствор  $\text{H}_2\text{O}_2$  (8,43 мл), и раствор перемешивали в течение 1 часа. Добавляли  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 г) и подкисляли до pH 4-5 с использованием концентрированной HCl и твердой  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . Раствор экстрагировали дважды этилацетатом, и объединенные экстракты промывали соевым раствором, высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 5-25% этилацетата/гексаны.

#### Соединение 337H

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-фторметилбензоат

Смесь Соединения 337G (8,5 г), 2,4-дифторметилбензоата (7,05 г) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (9,32 г) в диглиме (40 мл) при  $115^\circ\text{C}$  перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли простым эфиром (600 мл) и промывали дважды водой и соевым раствором, и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 2-50% этилацетата/гексаны.

#### Соединение 337I

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

Смесь Соединения 337H (1,55 г), Соединения 337E (2,42 г) и  $\text{HK}_2\text{PO}_4$  (1,42 г) в диметилсульфоксиде (20 мл) при  $135^\circ\text{C}$  перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли простым эфиром (400 мл) и промывали три раза 1M водным раствором NaOH и соевым раствором и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 10-50% этилацетата/гексаны.

#### Соединение 337J

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Соединение 337I (200 мг) в диоксане (10 мл) и 1M водном растворе NaOH (6 мл) при  $50^\circ\text{C}$  перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли к раствору  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные экстракты промывали соевым раствором и концентрировали, получая чистый продукт.

#### Соединение 337K

(4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил-трет-бутилкарбамат

К раствору (4-оксоциклогексил)метил-трет-бутилкарбамата (1,7 г) в тетрагидрофуране (40 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  при энергичном перемешивании по каплям добавляли 1,6 M метиллитий (14,02 мл) в простом эфире. После завершения добавления смесь

перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,2 часов и вливали в холодный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл, три раза), и органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане и загружали на систему очистки Analogix, и элюировали смесью 0-50% этилацетата в дихлорметане, получая целевое соединение.

Соединение 337L

4-(аминометил)-1-метилциклогексанол

Соединение 337K (1,3 г) в дихлорметане (5 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  обрабатывали трифторуксусной кислотой (2,1 мл) и несколькими каплями воды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток непосредственно использовали для следующей стадии.

Соединение 337M

4-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Соединение 337L (732 мг) и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (1,1 г) в тетрагидрофуране (15 мл) обрабатывали триэтиламино в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя смесью 30%-50% ацетонитрила в водном растворе 0,1% трифторуксусной кислоты, выделяя целевое соединение.

Соединение 337N

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Смесь Соединения 337J (3,0 г), Соединения 337M (1,98 г), N,N-диметилпиридин-4-амин (1,93 г) и  $\text{N}^1$ -((этилимино)метил)- $\text{N}^3, \text{N}^3$ -диметилпропан-1,3-диамингидрохлорида (1,31 г) в дихлорметане (50 мл) перемешивали в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали обратной хроматографией, элюируя смесью 40%-70% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA. Желаемые фракции концентрировали, чтобы удалить ацетонитрил, нейтрализовали  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и высушивали, получая целевое соединение.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,68 (с, 1H), 8,52-8,58 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,07 (д, 1H), 7,01-7,06 (м, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,25-3,32 (м, 4H), 3,07 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,09-2,24 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,50-1,73 (м, 5H), 1,28-1,43 (м, 4H), 1,06-1,18 (м, 5H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 338

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 338A

4,4-диметил-2-(трифторметилсульфонилокси)циклогекс-1-енметилкарбоксилат

К суспензии промытого гексаном  $\text{NaNH}$  (17 г) в дихлорметане (700 мл) добавляли по каплям при  $0^{\circ}\text{C}$  5,5-диметил-2-метоксикарбонилциклогексанон (38,5 г). После перемешивания в течение 30 минут, смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляли трифторуксусный ангидрид (40 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали, получая

продукт.

Соединение 338B

2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енметилкарбоксилат

Соединение 338A (62,15 г), 4-хлорфенилбороновую кислоту (32,24 г), CsF (64 г) и  
 5 тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (2 г) в смеси 2:1 диметоксиэтан/метанол (600  
 мл) нагревали до 70°C в течение 24 часов. Смесь концентрировали. Добавляли простой  
 эфир (4×200 мл), и смесь фильтровали. Объединенный эфирный раствор  
 концентрировали, получая продукт.

Соединение 338C

10 (2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метанол

К смеси LiBH<sub>4</sub> (13 г), Соединения 338B (53,8 г) и простого эфира (400 мл) медленно  
 через шприц добавляли метанол (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной  
 температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили 1н. водным раствором HCl  
 с охлаждением льдом. Смесь разбавляли водой и экстрагировали простым эфиром  
 15 (3×100 мл). Экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой  
 продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 0-30% этилацетата/гексаны.

Соединение 338D

4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-трет-  
 20 бутилкарбоксилат

Метилсульфонилхлорид (7,5 мл) при 0°C добавляли через шприц к Соединению 338C  
 (29,3 г) и триэтиламину (30 мл) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл), и смесь перемешивали в течение 1  
 минуты. Добавляли N-трет-бутоксикарбонилпиперазин (25 г), и смесь перемешивали  
 при комнатной температуре в течение 24 часов. Суспензию промывали соевым  
 25 раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт  
 хроматографировали на силикагеле со смесью 10-20% этилацетата/гексаны.

Соединение 338E

1-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин

Соединение 338D (1 г) перемешивали в дихлорметане (10 мл), трифторуксусной  
 30 кислоте (10 мл) и триэтилсилане (1 мл) в течение 1 часа. Смесь концентрировали,  
 забирали в смеси дихлорметана (100 мл) и насыщенного водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20  
 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Слои разделяли, и органический слой  
 высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая продукт.

Соединение 338F

35 5-бром-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин

К смеси 5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридина (15,4 г) в тетрагидрофуране (250 мл)  
 добавляли 1М гексаметилдисилазид лития в тетрагидрофуране (86 мл), и через 10 минут  
 добавляли TIPS-Cl (триизопропилхлорсилан) (18,2 мл). Смесь перемешивали при  
 комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли простым  
 40 эфиром, и полученный раствор промывали дважды водой. Экстракты высушивали  
 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на  
 силикагеле с использованием 10% этилацетата/гексаны.

Соединение 338G

45 1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ол

К смеси Соединения 338F (24,3 г) в тетрагидрофуране (500  
 мл) при -78°C добавляли 2,5М BuLi (30,3 мл). Через 2 минуты добавляли  
 триметилборат (11,5 мл), и смеси давали нагреться до комнатной температуры за 1 час.  
 Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали три раза этилацетатом, и

объединенные экстракты промывали солевым раствором и концентрировали. Сырой продукт забирали в тетрагидрофуране (200 мл) при 0°C и добавляли 1М водный раствор NaOH (69 мл), затем 30% водный раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (8,43 мл), и раствор перемешивали в течение 1 часа. Добавляли Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 г) и подкисляли до pH 4-5 с использованием концентрированной HCl и твердой NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Раствор экстрагировали дважды этилацетатом, и объединенные экстракты промывали солевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 5-25% этилацетата/гексаны.

Соединение 338H

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-фторметилбензоат

Смесь Соединения 338G (8,5 г), 2,4-дифторметилбензоата (7,05 г) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9,32 г) в диглиме (40 мл) при 115°C перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли простым эфиром (600 мл) и промывали дважды водой и солевым раствором и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 2-50% этилацетата/гексаны.

Соединение 338I

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

Смесь Соединения 338H (1,55 г), Соединения 338E (2,42 г) и HK<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,42 г) в диметилсульфоксиде (20 мл) при 135°C перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли простым эфиром (400 мл) и промывали три раза 1М водным раствором NaOH и солевым раствором и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле со смесью 10-50% этилацетата/гексаны.

Соединение 338J

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Соединение 338I (200 мг) в диоксане (10 мл) и 1М NaOH (6 мл) при 50°C перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли к раствору NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и концентрировали, получая чистый продукт.

Соединение 338K

(4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил-трет-бутилкарбамат

К раствору (4-оксоциклогексил)метил-трет-бутилкарбамата (1,7 г) в тетрагидрофуране (40 мл) при -78°C при энергичном перемешивании по каплям добавляли 1,6 М метиллития (14,02 мл) в простом эфире. После завершения добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 1,2 часов и вливали в холодный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл, три раза), и органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане и загружали на систему очистки Analogix, и элюировали смесью 0-50% этилацетата в дихлорметане, получая целевое соединение.

Соединение 338L

4-(аминометил)-1-метилциклогексанол

Соединение 338K (1,3 г) в дихлорметане (5 мл) при 0°C обрабатывали трифторуксусной кислотой (2,1 мл) и несколькими каплями воды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток непосредственно использовали для следующей стадии.

## Соединение 338М

4-((цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Соединение 338L (732 мг) и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (1,1 г) в тетрагидрофуране (15 мл) обрабатывали триэтиламино в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя смесью 30%-50% ацетонитрила в водном растворе 0,1% трифторуксусной кислоты, чтобы выделить целевое соединение.

## Соединение 338N

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Смесь Соединения 338J (144 мг), Соединения 338М (95 мг), N,N-диметилпиридин-4-амина (123 мг) и N<sup>1</sup>-((этилимино)метил)-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-диметилпропан-1,3-диамингидрохлорида (62,7 мг) в дихлорметане (7 мл) перемешивали в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали обратной хроматографией, элюируя смесью 40%-70% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФА. Желаемые фракции концентрировали, нейтрализовали NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и высушивали, получая целевое соединение.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 11,38 (с, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,46-7,52 (м, 2H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,00-7,10 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,25 (т, 4H), 3,07 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,10-2,26 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,29-1,62 (м, 8H), 1,16-1,30 (м, 2H), 1,08 (с, 3H), 0,92 (с, 6H).

## Соединение 339

N-[(5-хлор-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-гидрокси-5-метилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 339А

(1R,4S)-спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-[1,3]диоксолан]-5-метилкарбоксилат

Реакционную смесь 1,4-диоксаспиро[4.4]нон-6-ена (5 г), метилакрилата (10,24 г) и гидрохинона (0,13 г) нагревали при 100°C в ацетонитриле (12 мл) в течение трех дней. После охлаждения, растворитель удаляли, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 4:1 гексан/этилацетат, получая целевое соединение как смесь двух изомеров.

## Соединение 339В

(1R,4S)-спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-[1,3]диоксолан]-5-илметанол

Соединение 339А (1,0 г) в тетрагидрофуране охлаждали до 0°C. К этому раствору добавляли по каплям 1,0н. литий-алюминийгидрид (2,8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Добавляли воду (0,4 мл), затем 2н. водный раствор NaOH (0,2 мл). Твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Добавляли толуол и затем перегоняли, чтобы удалить любое ничтожно малое количество воды. Целевое соединение использовали для следующей реакции без дальнейшей очистки.

## Соединение 339С

5-хлор-6-(((1S,2R,4R)-5-оксобицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол

Соединением 339В и Соединением 36А Соединением 40А в процедуре для Соединения 36В. Эти два стереоизомера в положении 5 выделяли на системе для препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой Gilson с препаративной колонкой Phenomenex (Luna, 5  $\mu$ , C18 (2), 250×21,20 мм, 5 Å), элюируя смесью 20-80% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты. Желаемые фракции собирали, и растворители удаляли под сниженным вакуумом при 60°C. В течение этого процесса образовывалось много твердого вещества. Его затем разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

#### Соединение 339D

5-хлор-6-(((1S,2R,4R,5R)-5-гидрокси-5-метилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метокси) пиридин-3-сульфонамид

Соединение 339С (0,44 г) в тетрагидрофуране (15 мл) при 0°C обрабатывали 3,0 М метилмагний бромидом (5,3 мл). Раствор перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь затем разделяли между этилацетатом и 0,05н. водным раствором HCl (20 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата три раза. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя смесь 10-50% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

#### Соединение 339Е

N-[(5-хлор-6-{{(1R,2R,4R,5R)-5-гидрокси-5-метилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}метокси} пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{{2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил}метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 339D в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,66 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,49-7,55 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,40-4,48 (м, 2H), 4,31 (с, 1H), 3,09 (с, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,15-2,33 (м, 7H), 1,96 (с, 2H), 1,87 (д, 1H), 1,65-1,69 (м, 1H), 1,54-1,56 (м, 2H), 1,36-1,47 (м, 6H), 1,26-1,30 (м, 1H), 1,19 (с, 3H), 0,93 (с, 6H).

#### Соединение 340

4-(4-{{2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил}метил} пиперазин-1-ил)-N-{{4-{{4-{{2-цианоэтил}циклопропил}амино}циклогексил}амино}-3-нитрофенил}сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 340А

4-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

К раствору 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (1,4 г) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин (1,0 г) и диизопропилэтиламин (5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и выпаривание растворителя давали целевое соединение.

#### Соединение 340В

N-(4-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-иламино)-3-нитрофенилсульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-{{2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил}метил} пиперазин-1-ил)бензамид

К раствору Соединения 3J (617 мг) и Соединения 340А (386 мг) в дихлорметане (10 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида (288 мг) и 4-(диметиламино)пиридин (183 мг). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном (300 мл) и промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой, соевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Фильтрация и выпаривание растворителя давали целевое соединение.

#### Соединение 340С

2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-(4-оксоциклогексиламино)фенилсульфонил)бензамид

К раствору Соединения 340В (386 мг) в ацетоне (10 мл) и воде (5 мл) добавляли моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (50 мг). Смесь перемешивали при 120°C в микроволновом реакторе Biotage Initiator в течение 30 минут. Смесь разбавляли дихлорметаном (300 мл) и промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой, соевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Фильтрация и выпаривание растворителя давали целевое соединение.

#### Соединение 340D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({4-[(2-цианоэтил)(циклопропил)амино]циклогексил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

К раствору Соединения 340С (240 мг) и 3-(циклопропиламино)пропаннитрила (62 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли уксусную кислоту (2 мл) и МР-цианоборгидрид (300 мг, 2,15 ммоль/г). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, и остаток растворяли в смеси диметилсульфоксид/метанол (1:1, 10 мл) и загружали на Gilson, C18 (100А) 250×121,2 мм (10 микрон) с от 30% ацетонитрила до 65% ацетонитрила в течение 40 минут.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,66 (с, 1H), 8,55 (дд, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,11 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (д, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,88 (т, 2H), 2,65 (м, 6H), 2,19 (м, 6H), 2,00 (м, 7H), 1,51 (м, 6H), 0,92 (с, 6H), 0,42 (м, 4H).

#### Соединение 341

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[5-(4-хлорфенил)спиро[2.5]окт-5-ен-6-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 341А

1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-этилкарбоксилат

К раствору 4-оксоциклогексанэтилкарбоксилата (31,8 г) в толуоле (100 мл) добавляли этиленгликоль (36,5 мл) и моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (0,426 г). Смесь обеих фаз быстро перемешивали при температуре окружающей среды в течение 72 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (900 мл) и экстрагировали простым эфиром (900 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, и затем высушивали над безводным сульфатом натрия. После фильтрации целевое соединение получали концентрацией под высоким вакуумом.

#### Соединение 341В

1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илметанол

К суспензии литий-алюминийгидрида (8,19 г) в тетрагидрофуране (400 мл) добавляли по каплям раствор Соединения 341А (37,8 г) в тетрагидрофуране (75 мл). Смесь затем



нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали в ванне со льдом и очень медленно гасили водой (8 мл). Затем последовательно добавляли 4н. гидроксид натрия (8 мл), простой эфир (200 мл), воду (24 мл), простой эфир (500 мл) и безводный сульфат натрия (250 г). Полученную смесь быстро перемешивали в течение 2 часов и фильтровали. Целевое соединение выделяли концентрацией фильтрата.

#### Соединение 341C

##### 8-(бензилоксиметил)-1,4-диокса Spiro[4.5]декан

К суспензии гидрида натрия (60%-ая дисперсия в масле, 8,86 г) в тетрагидрофуране (170 мл) добавляли раствор Соединения 341B (30,52 г) в тетрагидрофуране (100 мл). Эту смесь перемешивали в течение 30 минут и добавляли бензилбромид (24 мл). После перемешивания в течение 72 часов, реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (400 мл) и разбавляли простым эфиром (500 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали простым эфиром (2×150 мл). Объединенные органические фракции высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали на силикагеле с элюированием ступенчатым градиентом 0, 10, 15, 75% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

#### Соединение 341D

##### 4-(бензилоксиметил)циклогексанон

К раствору Соединения 341C (43,02 г) в диоксане (500 мл) добавляли воду (125 мл) и 2M соляную кислоту (90 мл). Смесь нагревали при 85°C в течение 18 часов. После охлаждения, реакционную смесь разбавляли солевым раствором (1500 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (300 мл) и простым эфиром (1000 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали на силикагеле с элюированием ступенчатым градиентом 5-50% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

#### Соединение 341E

##### транс-4-(бензилоксиметил)-1-метилциклогексанол

К 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенолу (83,4 г) в толуоле (1100 мл) довольно осторожно добавляли 2,0M (в гексанах) триметилалюминий (95 мл), чтобы контролировать эволюцию метана и небольшой экзотермический эффект. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды под N<sub>2</sub> в течение 75 минут и затем охлаждали до -77°C. Раствор Соединения 341D (14 г) в толуоле (15 мл) добавляли по каплям, поддерживая температуру ниже -74°C. Затем добавляли по каплям метиллитий (1,6M в простом диэтиловом эфире, 120 мл), поддерживая температуру ниже -65°C. Полученную смесь перемешивали при -77°C под N<sub>2</sub> в течение 2 часов. Реакционную смесь затем вливали в 1н. водный раствор HCl (1600 мл), промывая колбу толуолом. Органический слой промывали солевым раствором, и объединенные водные слои экстрагировали простым диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Концентрат хроматографировали на 650 г сферического силикагеля, используя 2,5 л 80/20 гексаны/этилацетат, затем 3,0 л 75/25 гексаны/этилацетат и наконец 4,0 л 70/30 гексаны/этилацетат в качестве элюентов, получая целевое соединение.

#### Соединение 341F

##### транс-4-(гидроксиметил)-1-метилциклогексанол

Соединение 341E (12,6 г) и этанол (120 мл) добавляли к 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C, влажному, (1,260 г) в толстостенном сосуде SS для реакций под давлением на 500 мл. Реакционную

смесь перемешивали при температуре окружающей среды под 30 psi газообразного водорода. Захват водорода прекратился через 5 минут. Смесь фильтровали через нейлоновую мембрану, промывая этанолом. Фильтрат концентрировали и затем азеотропно обрабатывали толуолом (100 мл), чтобы удалить оставшийся этанол.

5 Концентрат высушивали под высоким вакуумом в течение 40 минут, получая целевое соединение.

Соединение 341G

5-хлор-6-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид

10 Соединением 40А и (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол Соединением 341F в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 341H

15 N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[5-(4-хлорфенил)спиро[2.5]окт-5-ен-6-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3J Соединением 328E и Соединение 11B Соединением 341G в процедуре для Соединения 11D.

1H ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,09 (с, 1H), 9,18 (д, 1H), 8,74 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 20 8,09 (д, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (дд, 1H), 6,49 (д, 1H), 4,29 (д, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,80 (с, 2H), 2,37 (т, 2H), 2,15 (м, 4H), 2,11 (с, 2H), 1,89 (м, 6H), 1,75 (м, 2H), 1,45 (т, 2H), 1,41 (с, 3H), 1,32 (м, 2H), 0,37 (м, 4H).

Соединение 342

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметокси)пиридин-3-ил} сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 342A

5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-метилкарбоксилат

30 В толстостенный сосуд для реакций под давлением на 50 мл помещали имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-метилкарбоксилат (0,26 г), уксусную кислоту (10 мл) и влажный 5% палладий на углероде (0,052 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 30 psi и 50°C. Твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Остаток забирали в этилацетате. Затем его промывали насыщенным бикарбонатом натрия, соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали.

35 Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 10-100% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 342B

(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метанол

40 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 339A Соединением 342A в процедуре для Соединения 339B.

Соединение 342C

5-хлор-6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол

45 Соединением 342B и Соединение 36A Соединением 40А в процедуре для Соединения 36B.

Соединение 342D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-{

[5-хлор-6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 342С в процедуре для Соединения 11D.

5 <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,54 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 7,41-7,44 (м, 2Н), 7,2-7,36 (м, 4Н), 7,05 (д, 2Н), 6,63 (дд, 1Н), 6,32 (дд, 1Н), 6,24 (д, 1Н), 4,42-4,51 (м, 1Н), 4,37-4,40 (м, 1Н), 4,29 (дд, 1Н), 3,91 (дд, 1Н), 3,03 (с, 4Н), 2,90-2,95 (м, 2Н), 2,77 (с, 2Н), 2,51-2,52 (м, 1Н), 2,07-2,23 (м, 7Н), 1,96 (с, 2Н), 1,76-1,82 (м, 1Н), 1,65-1,69 (м, 2Н), 1,54-1,56 (м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

10 Соединение 343

Н-[(5-хлор-6-{{(1R,2S,4R,5R)-5-гидрокси-5-метилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}метокси} пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

15 Соединение 343А

5-хлор-6-(((1S,2S,4R)-5-оксобицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение выделяли как другой изомер в процедуре для Соединения 339С.

Соединение 343В

20 5-хлор-6-(((1S,2S,4R,5R)-5-гидрокси-5-метилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метокси) пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 339В Соединением 343А в процедуре для Соединения 339С.

Соединение 343С

25 Н-[(5-хлор-6-{{(1R,2S,4R,5R)-5-гидрокси-5-метилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}метокси} пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 343В в процедуре для Соединения 11D.

30 <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,49-7,55 (м, 3Н), 7,35 (д, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,39 (дд, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 4,27 (с, 1Н), 4,11-4,19 (м, 2Н), 3,11 (с, 4Н), 2,87 (с, 2Н), 1,96-2,23 (м, 10Н), 1,88 (д, 1Н), 1,50 (дд, 1Н), 1,33-1,44 (м, 2Н), 1,13-1,19 (м, 4Н), 0,88-0,93 (м, 8Н).

Соединение 344

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-(4-[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 344А

4-((цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

40 Соединение 347А (732 мг) и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (1,2 г) в тетрагидрофуране (40 мл) обрабатывали 60%-ым гидридом натрия (1,6 г) в течение 3 дней. Реакционную смесь гасили водой. Полученную смесь нейтрализовали разбавленным водным раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали 45 хроматографией с обращенной фазой, элюируя 30-50% CH<sub>3</sub>CN в воде с 0,1%

трифторуксусной кислоты, получая целевое соединение как единственный энантиомер.

Соединение 344В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-(

{4-[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 344А и Соединение 1Е Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

5 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,04 (м, 2H), 7,52 (м, 3H), 7,40 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,02 (д, 2H), 3,96 (с, 1H), 3,10 (ушир.с, 4H), 2,85 (м, 2H), 2,29 (м, 3H), 2,15 (т, 2H), 1,96 (ушир.с, 2H), 1,68 (м, 1H), 1,55 (м, 4H), 1,42 (м, 4H), 1,27 (м, 2H), 1,10 (с, 3H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 345

10 N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[5-(4-хлорфенил)спиро[2.5]окт-5-ен-6-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3J Соединением 328Е и Соединение 11В Соединением 277О в процедуре для Соединения 11D.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,07 (с, 1H), 9,13 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,68 (т, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,51 (м, 2H), 4,64 (д, 4H), 4,53 (д, 2H), 3,39 (м, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,81 (с, 2H), 2,51 (м, 2H), 2,37 (м, 2H), 2,12 (м, 10H), 1,90 (м, 2H), 1,45 (т, 2H), 0,38 (с, 4H).

Соединение 346

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)циклогексил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя 3-(циклопропиламино)пропаннитрил гидрохлоридом 3,3-дифторпирролидина в процедуре для Соединения 340D.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 11,38 (м, 1H), 8,55 (м, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,13 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,83 (м, 1H), 6,68 (м, 1H), 6,38 (д, 1H), 6,19 (с, 1H), 4,02 (с, 1H), 3,83 (м, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,96 (м, 2H), 2,73 (м, 4H), 2,26 (м, 8H), 1,97 (м, 4H), 1,68 (м, 4H), 1,37 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 347

30 N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 347А

4-(гидроксиметил)-1-метилциклогексанол

4-(Гидроксиметил)циклогексанон (800 мг) в тетрагидрофуране (15 мл) обрабатывали при 0°C 3 М метилмагний хлоридом в тетрагидрофуране (6,24 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры за 2 часа и гасили метанолом и водой.

40 Полученную смесь концентрировали, и остаток суспендировали в этилацетате. Осадки фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией, элюируя смесью 0-100% этилацетата в гексане, получая целевое соединение.

Соединение 347В

5-хлор-6-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

45 Соединение 347А (970 мг) и Соединение 40А (1,6 г) в N,N-диметилформамиде (8 мл) обрабатывали гидридом натрия (1,8 г, 60%) при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь гасили водой. Полученную смесь нейтрализовали разбавленным водным раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический

слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя смесью 30-45% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, чтобы выделить целевое соединение.

Соединение 347C

5 5-хлор-6-((цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид  
Целевое соединение получали и выделяли, как описано в процедуре для Соединения 347B.

Соединение 347D

10 N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 347B вместо Соединения 11B.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,67 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,17-4,34 (м, 3H), 3,11 (с, 4H), 2,89 (с, 2H), 2,24-2,42 (м, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,66-1,82 (м, 3H), 1,55 (д, 2H), 1,31-1,44 (м, 4H), 1,12-1,27 (м, 2H), 1,10 (с, 3H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 348

20 N-({5-хлор-6-[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 347C вместо Соединения 11B.

25  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,67 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,47-7,58 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,21 (д, 2H), 3,95 (с, 1H), 3,11 (с, 4H), 2,89 (с, 2H), 2,33 (д, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,63-1,77 (м, 1H), 1,48-1,60 (м, 4H), 1,35-1,48 (м, 4H), 1,20-1,33 (м, 2H), 1,09 (с, 3H), 0,93 (с, 6H).

30 Соединение 349

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-{[4-({4-[(2,2-дифторциклопропил)амино]циклогексил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

35 Целевое соединение получали, заменяя 3-(циклопропиламино)пропаннитрил 2,2-дифторциклопропанамин гидрохлоридом в процедуре для Соединения 340D.

40  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,60 (с, 1H), 8,47 (м, 2H), 8,12 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,47 (м, 3H), 7,34 (м, 3H), 7,05 (м, 3H), 6,65 (дд, 1H), 6,35 (м, 1H), 6,22 (д, 1H), 3,54 (м, 2H), 3,08 (м, 4H), 2,74 (м, 4H), 2,25 (м, 4H), 2,01 (м, 4H), 1,38 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 350

N-({5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

45 Соединение 350А

спиро[бензо[d][1,3]диоксол-2,1'-циклогексан]-4'-этилкарбоксилат

К раствору 4-оксоциклогексанэтилкарбоксилата (22,75 г) и пирокатехина (14,75 г) в толуоле (200 мл) добавляли каталитическое количество моногидрата п-

толуолсульфоновой кислоты, и смесь перемешивали с обратным холодильником и ловушкой Дина-Старка в течение ночи. Смесь разбавляли простым диэтиловым эфиром (600 мл) и промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой и соевым раствором. После высушивания над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , смесь фильтровали, и растворитель выпаривали под вакуумом, получая целевое соединение.

#### Соединение 350B

4'-фторспиро[бензо[d][1,3]диоксол-2,1'-циклогексан]-4'-этилкарбоксилат

Раствор Соединения 350A (5,25 г) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли по каплям при  $0^\circ\text{C}$  к раствору диизопропиламида лития (12 мл, 2,0М в тетрагидрофуране/гептане/этилбензоле). Раствор перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 минут и затем переносили через канюлю в предварительно охлажденный ( $0^\circ\text{C}$ ) перемешиваемый раствор N-фторбензолсульфонимида (7,89 г) в сухом тетрагидрофуране (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 минут и затем при  $20^\circ\text{C}$  в течение 18 часов. На реакционную смесь подливали водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали простым диэтиловым эфиром (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Фильтрация и выпаривание растворителя давали сырой продукт.

#### Соединение 350C

(4'-фторспиро[бензо[d][1,3]диоксол-2,1'-циклогексан]-4'-ил)метанол

К раствору Соединения 350B (23 г) в тетрагидрофуране (150 мл) добавляли литий-алюминийгидрид (3,11 г). Смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли по каплям водный 2н. раствор  $\text{NaOH}$ . Смесь затем разбавляли этилацетатом (600 мл) и промывали водой, соевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Фильтрация и выпаривание растворителя давали сырой продукт, который загружали на 600 г колонку Analogics и элюировали с использованием от 10% до 20% этилацетата в гексане, получая целевое соединение.

#### Соединение 350D

5-хлор-6-((4'-фторспиро[бензо[d][1,3]диоксол-2,1'-циклогексан]-4'-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

К раствору Соединения 350C (89 мг) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли  $\text{NaN}$  (65% в минеральном масле, 36 мг). Смесь перемешивали в течение 30 минут и затем добавляли 5,6-дихлорпиридин-3-сульфонамид (85 мг). Смесь перемешивали в течение ночи. На смесь подливали водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации и выпаривания растворителя остаток загружали на картридж с силикагелем и элюировали 30%-ым этилацетатом в гексане, получая целевое соединение.

#### Соединение 350E

5-хлор-6-((1-фтор-4-оксоциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

К раствору Соединения 350D (1,6 г) и п-толуолсульфоната пиридиния (1,2 г) в ацетоне (10 мл) добавляли воду (2 мл), и смесь перемешивали при микроволновом облучении при  $100^\circ\text{C}$  в течение 10 минут. Смесь разбавляли дихлорметаном (300 мл) и промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой, соевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Фильтрация и выпаривание растворителя давали целевое соединение.

#### Соединение 350F

5-хлор-6-((цис-1-фтор-4-гидроксициклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

К раствору Соединения 350Е (336 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (75 мг). Смесь перемешивали в течение 45 минут. Смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали 2н. водным раствором  $\text{NaOH}$ , водой и соевым раствором. После высушивания над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  смесь фильтровали, и растворитель выпаривали, получая сырой продукт.

#### Соединение 350G

$\text{N}-\{5\text{-хлор-6-}[(\text{цис-1-фтор-4-гидроксициклогексил)метокси}]пиридин-3\text{-ил}\}сульфонил\}-4\text{-}(4-\{[2\text{-}(4\text{-хлорфенил})\text{-}4,4\text{-диметилциклогекс-1-ен-1-ил}]\text{метил}\}пиперазин-1\text{-ил})\text{-}2\text{-}(1\text{H-пирроло}[2,3\text{-}b]пиридин-5\text{-илокси})бензамид$

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 350F в процедуре для Соединения 1G.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,63 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,37 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,47 (с, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,88 (м, 1H), 2,25 (м, 6H), 1,99 (м, 4H), 1,58 (м, 8H), 0,93 (с, 6H).

#### Соединение 351

$4\text{-}(4-\{[2\text{-}(4\text{-хлорфенил})\text{-}4,4\text{-диметилциклогекс-1-ен-1-ил}]\text{метил}\}пиперазин-1\text{-ил})\text{-N}\{[3\text{-нитро-}4\text{-}(2\text{-оксапиро}[3.5]\text{нон-7-илметокси})фенил}\}сульфонил\}-2\text{-}(1\text{H-пирроло}[2,3\text{-}b]пиридин-5\text{-илокси})бензамид$

#### Соединение 351A

1,4-диоксапиро[4.5]декан-8,8-диэтилдикарбоксилат

В круглодонную колбу на 500 мл загружали диизопропиламин (16 мл) и тетрагидрофуран (311 мл). Раствор охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  под  $\text{N}_2$  и добавляли  $n\text{-BuLi}$  (2,5 М в гексанах, 44,8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при  $-78^\circ\text{C}$ , и 1,4-диоксапиро[4.5]декан-8-этилкарбоксилат (20 г) добавляли в форме раствора в тетрагидрофуране (приблизительно 10 мл). Раствор перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 часа, и добавляли чистый этилхлорформиат (9 мл). После перемешивания при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 10 минут, реакционную смесь нагревали до комнатной температуры 2 часа.

Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и разбавляли простым диэтиловым эфиром. Слои разделяли, водный слой экстрагировали простым диэтиловым эфиром, и объединенные органические фракции высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе. Остаток очищали флэш-хроматографией с регулярной фазой (Analogix, гексаны/этилацетат 0-65%).

#### Соединение 351B

1,4-диоксапиро[4.5]декан-8,8-диилдиметанол

В круглодонную колбу на 1 л добавляли Соединение 351A (26,6 г) и тетрагидрофуран (310 мл), получая бесцветный раствор. Этот раствор охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли через шприц литий-алюминийгидрид (2М в тетрагидрофуране, 62 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь снова охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и медленно гасили 4,7 мл воды, 4,7 мл 10%-ого водного раствора  $\text{NaOH}$  и 14 мл воды. Смесь перемешивали до образования солей и затем фильтровали через воронку Buchner с силикагелем Supelco 90 мм. Фильтрат концентрировали упариванием на роторном испарителе, и остаток очищали флэш-хроматографией с регулярной фазой (Analogix, 0-80% гексаны/этилацетат).

#### Соединение 351C

2,8,11-триокса-диспиро[3,2,4]тридекан

В 1 л круглодонную колбу добавляли Соединение 351B (13 г) в тетрагидрофуране

(321 мл). Раствор охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  под  $\text{N}_2$ , и  $n\text{-BuLi}$  (25,7 мл) добавляли по каплям через шприц. После завершения добавления смесь перемешивали в течение 30 минут, и раствор тетрагидрофурана 4-толуолсульфонилхлорида (12,25 г) добавляли через воронку для добавления. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и постепенно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляли  $n\text{-BuLi}$  (25,7 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и разбавляли простым диэтиловым эфиром. Слои разделяли, водные слои экстрагировали простым диэтиловым эфиром, и объединенные органические фракции высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе. Остаток очищали флэш-хроматографией с регулярной фазой (Analogix, ацетон/гексаны 0-20%).

#### Соединение 351D

##### 2-оксаспиро[3.5]нонан-7-он

В круглодонную колбу на 500 мл добавляли Соединение 351C (11 г) в 80%-ом водном растворе уксусной кислоты (200 мл). Реакционную смесь нагревали до  $65^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение приблизительно 4 часов. Большую часть уксусной кислоты и воды удаляли упариванием на роторном испарителе, и остаток очищали флэш-хроматографией с регулярной фазой (Analogix, гексаны/этилацетат 0-65%).

#### Соединение 351E

##### 7-метилен-2-оксаспиро[3.5]нонан

В круглодонную колбу на 250 мл добавляли йодид метилтрифенилфосфония (4,33 г) в тетрагидрофуране (35,7 мл), получая суспензию. Суспензию охлаждали до  $-15^{\circ}\text{C}$ . Добавляли по каплям  $n\text{-BuLi}$  (2,5 М в гексанах, 4,28 мл), и смесь перемешивали при  $-15^{\circ}\text{C}$  в течение 40 минут, и Соединение 351D (1 г) добавляли в форме раствора в тетрагидрофуране (приблизительно 5 мл). Смесь перемешивали при  $-15^{\circ}\text{C}$  в течение приблизительно 15 минут и нагревали до комнатной температуры. Через 1,5 часа реакция была полной, и реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и разбавляли простым диэтиловым эфиром. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали (2×) простым диэтиловым эфиром. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе. Остаток очищали хроматографией с регулярной фазой (Analogix, 80 г колонка с силикагелем Grace, гексаны/этилацетат 0-50%).

#### Соединение 351F

##### 2-оксаспиро[3.5]нонан-7-илметанол

В круглодонную колбу на 25 мл добавляли Соединение 351E (568 мг) и Соединение 351F тетрагидрофуран (4,11 мл), получая бесцветный раствор. Добавляли 9-борабицикло [3.3.1]нонан (0,5 М в тетрагидрофуране, 24,7 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли этанол (11 мл), затем водный раствор  $\text{NaOH}$  (5М, 4,11 мл) и затем добавляли пероксид водорода (2,1 мл). Реакционную смесь нагревали при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов. Смесь концентрировали упариванием на роторном испарителе и разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×), и объединенные органические фракции высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе. Остаток очищали флэш-хроматографией с регулярной фазой (Analogix, 80 г Grace, гексаны/этилацетат 0-70%).

#### Соединение 351G



4-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-илметокси)-3-нитробензолсульфонамид

Соединение 351G получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол Соединением 351F в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 351Н

2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-*N*-(4-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-илметокси)-3-нитрофенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 351G в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1Н) 8,34 (с, 1Н) 8,03 (д, 2Н) 7,45-7,57 (м, 3Н) 7,30-7,40 (м, 3Н) 7,04 (д, 2Н) 6,67 (дд, 1Н) 6,39 (дд, 1Н) 6,17-6,23 (м, 1Н) 4,29 (с, 2Н) 4,20 (с, 2Н) 4,00 (д, 2Н) 3,08 (с, 4Н) 2,73-2,90 (м, 2Н) 2,72 (с, 1Н) 2,01-2,32 (м, 6Н) 1,96 (с, 2Н) 1,64-1,78 (м, 4Н) 1,33-1,50 (м, 6Н) 0,96-1,15 (м, 2Н) 0,92 (с, 6Н).

Соединение 352

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-*N*-(4-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 352А

4-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол Соединением 341F в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 352В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-*N*-(4-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1F Соединением 352А и Соединение 1Е Соединением 3J в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1Н), 8,31 (ушир.с, 1Н), 8,01 (м, 2Н), 7,49 (м, 3Н), 7,33 (м, 3Н), 7,03 (м, 2Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,37 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,27 (с, 1Н), 4,05 (д, 2Н), 3,40 (м, 2Н), 3,17 (с, 1Н), 3,07 (м, 3Н), 2,79 (м, 1Н), 2,24 (м, 3Н), 2,14 (м, 2Н), 1,94 (м, 2Н), 1,71 (м, 3Н), 1,52 (м, 2Н), 1,38 (м, 4Н), 1,22 (м, 2Н), 1,09 (с, 3Н), 0,91 (с, 6Н).

Соединение 353

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-бис(фторметил)циклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-*N*-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил)сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 353А

1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8,8-диилбис(метилен)бис(4-метилбензолсульфонат)

В круглодонную колбу на 500 мл добавляли Соединение 351В (10 г) и дихлорметан (165 мл), получая бесцветный раствор. Добавляли триэтиламин (24,1 мл) и толуол-2-сульфонилхлорид (19,8 г), затем 4-диметиламинопиридин (0,604 г). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl с последующим разбавлением водой и дополнительным количеством дихлорметана. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2х), и объединенные органические фракции высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе. Остаток очищали флэш-хроматографией с регулярной фазой (Analogix, гексаны/этилацетат 0-55%).

## Соединение 353B

## 8,8-бис(фторметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан

В круглодонную колбу на 500 мл добавляли Соединение 353A (20 г). Добавляли тетра-н-бутиламмоний фторид (1М в тетрагидрофуране, 200 мл), и полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 6 дней. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли простым диэтиловым эфиром и промывали водой (3×). Органические фракции высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе. Остаток очищали флэш-хроматографией с регулярной фазой (Analogix, гексаны/этилацетат 0-30%).

## Соединение 353C

## 4,4-бис(фторметил)циклогексанон

В круглодонную колбу на 250 мл добавляли Соединение 353B (1,1 г) и 80% водный раствор уксусной кислоты (50 мл). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 3 часов, охлаждали и концентрировали упариванием на роторном испарителе, чтобы удалить большую часть уксусной кислоты и воды. Остаток очищали флэш-хроматографией с регулярной фазой (Analogix, гексаны/этилацетат 0-50%).

## Соединение 353D

## 2-хлор-5,5-бис(фторметил)циклогекс-1-енкарбальдегид

В грушевидную колбу на 100 мл добавляли N,N-диметилформамид (498 мкл) и дихлорметан (8,9 мл), получая бесцветный раствор. Этот раствор охлаждали до 0°C и добавляли по каплям POCl<sub>3</sub> (550 мкл), и затем смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут. Тем временем, в грушевидную колбу на 100 мл добавляли Соединение 353C (870 мг, 5,36 ммоль) в дихлорметане (8941 мкл), получая бесцветный раствор. Реактив Vilsmeier затем забирали шприцем и добавляли по каплям при комнатной температуре к раствору 4,4-бис(фторметил)циклогексанона (870 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и лед, нагревали до комнатной температуры и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Органические фракции объединяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали упариванием на роторном испарителе. Остаток очищали флэш-хроматографией с регулярной фазой (Analogix (гексаны/этилацетат 0-60%).

## Соединение 353E

## 2-(4-хлорфенил)-5,5-бис(фторметил)циклогекс-1-енкарбальдегид

В ампулу на 20 мл добавляли Соединение 353D (460 мг), 4-хлорфенилбороновую кислоту (414 мг), карбонат калия (762 мг), тетрабутиламмоний бромид (711 мг), ацетат палладия(II) (14,85 мг) и воду (2450 мкл), получая суспензию, которую дегазировали с использованием N<sub>2</sub> в течение 2 минут. Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение ночи, охлаждали и подливали на воронку Buchner с силикагелем Supelco, промывая несколько раз этилацетатом. Фильтрат концентрировали упариванием на роторном испарителе, и остаток очищали флэш-хроматографией с регулярной фазой (Analogix, гексаны/этилацетат 0-60%).

## Соединение 353F

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-бис(фторметил)циклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

В ампулу на 20 мл добавляли Соединение 353E (240 мг), Соединение 15F (297 мг) и дихлорметан (4,2 мл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (268 мг), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь

загружали непосредственно на силикагель и очищали флэш-хроматографией с регулярной фазой (Analogix, гексаны/этилацетат 0-80%).

Соединение 353G

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-бис(фторметил) циклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 15G Соединением 353F в процедуре для Соединения 15H.

Соединение 353H

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-бис(фторметил) циклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил) метиламино)фенилсульфонил)бензамид

Соединение 353H получали, заменяя Соединение 3J Соединением 353G и Соединение 11B Соединением 1F в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 11,44 (с, 1H), 8,48-8,70 (м, 1H), 8,05 (д, 2H), 7,81 (дд, 1H), 7,46-7,59 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,12 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,39-4,49 (м, 2H), 4,23-4,35 (м, 2H), 3,85 (дд, J=11,87, 2,71 Гц, 2H), 3,20-3,30 (м, 4H), 2,98-3,10 (м, 4H), 2,66-2,77 (м, 2H), 2,11-2,30 (м, 6H), 2,02-2,12 (м, 3H), 1,99 (с, 1H), 1,82-1,97 (м, 1H), 1,54-1,67 (м, 4H), 1,20-1,34 (м, 2H).

Соединение 354

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-циклопропилморфолин-2-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 354A

2-((2-нитро-4-сульфамойлфеноксид)метил)морфолин-4-трет-бутилкарбоксилат  
Целевое соединение получали, заменяя тетрагидро-2H-пиран-4-ил-метанол 2-(гидроксиметил)-морфолин-4-трет-бутилкарбоксилатом в процедуре для Соединения 24A.

Соединение 354B

4-(морфолин-2-илметокси)-3-нитробензолсульфонамид  
Целевое соединение получали, заменяя Соединение 113A Соединением 354A в процедуре для Соединения 134A.

Соединение 354C

4-((4-циклопропилморфолин-2-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид  
Целевое соединение получали, заменяя Соединение 173A Соединением 354B в процедуре для Соединения 173B.

Соединение 354D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-циклопропилморфолин-2-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130C Соединением 354C в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 12,98 (с, 1H), 9,06 (д, 1H), 8,50 (дд, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,66 (т, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,26 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,31 (дд, 1H), 4,22 (дд, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,83 (д, 1H), 3,56 (дт, 1H), 3,07 (м, 5H), 2,77 (с, 2H), 2,68 (д, 1H), 2,35 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,59 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H), 0,40 (м, 4H).

Соединение 355

N-({5-хлор-6-[(транс-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 355А

5 5-хлор-6-((транс-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

К охлажденному (0°C) раствору Соединения 350Е (1,2 г) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли по каплям раствор метилмагний бромида (5 мл, 3,0М в простом эфире).

После добавления реакционную смесь отверждали. К смеси добавляли дополнительное количество тетрагидрофурана (10 мл), и перемешивание продолжали в течение 1 часа. На смесь подливали водный раствор NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл).

Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в

15 диметилсульфоксиде/метаноле (20 мл, 1:1) и загружали на Gilson, C18 (100А) 250×121,2 мм (10 микрон), с от 30% ацетонитрила до 65% ацетонитрила за 40 минут, чтобы разделить эти два изомера и выделить целевое соединение.

Соединение 355В

20 N-({5-хлор-6-[(транс-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 355А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,63 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,37 (д, 1H), 6,22 (д, 1H), 4,49 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,84 (м, 1H), 2,25 (м, 6H), 1,96 (с, 3H), 1,83 (м, 4H), 1,44 (м, 6H), 1,14 (с, 3H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 356

30 N-({5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 356А

5-хлор-6-((цис-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

35 Целевое соединение получали, как описано для Соединения 355А.

Соединение 356В

N-({5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

40 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 356А в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,65 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,48 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,08 (м, 4H), 2,89 (д, 2H), 2,27 (м, 5H), 1,93 (м, 4H), 1,66 (м, 4H), 1,43 (м, 4H), 1,11 (с, 3H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 357

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-[3-циано-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил]сульфонил]-2-(1Н-

пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 357A

4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-этилкарбоксилат

К 1-трет-бутил-4-этил-4-фторпиперидин-1,4-дикарбоксилату (1,000 г) добавляли HCl (4,0М в диоксане, 4,54 мл). Через 1 час реакцию смесь концентрировали и высушивали под высоким вакуумом. Полученное твердое вещество растворяли в дихлорметане (5 мл) и обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (1,155 г) и оксетан-3-оном (0,262 г), и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали в дихлорметан (2×25 мл).

Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 80 г) с элюированием с градиентом от 0,5% до 3,75% метанола/дихлорметан в течение 40 минут (поток=30 мл/мин) давала целевое соединение.

Соединение 357B

(4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метанол

К раствору Соединения 357A (0,59 г) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°C добавляли литий-алюминийгидрид (1,80 мл). Реакционную смесь удаляли из ванны со льдом и давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили капельным добавлением 0,6 мл воды, затем 0,2 мл 2н. водного раствора NaOH. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом (50 мл). Смесь и остаток загружали на силикагель (Reveleris 40 г) и элюировали с использованием градиента от 0,75% до 7,5% метанола/дихлорметан в течение 30 минут (поток=40 мл/мин), получая целевое соединение.

Соединение 357C

3-циано-4-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол Соединением 357B в процедуре для Соединения 284A.

Соединение 357D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-циано-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 357C в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1H), 11,49-11,14 (м, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,03 (д, 2H), 7,51 (дд, 3H), 7,43-7,26 (м, 3H), 7,12-6,96 (м, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,55 (т, 2H), 4,45 (т, 2H), 4,34 (д, 2H), 3,49 (с, 1H), 3,09 (с, 8H), 2,39-1,66 (м, 14H), 1,39 (с, 2H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 358

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(транс-4-этил-4-гидроксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 358A

(4-этил-4-гидроксициклогексил)метилбензилкарбамат

К раствору (4-оксоциклогексил)метилбензилкарбамата (1 г) в тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C и при энергичном перемешивании медленно добавляли 1 М этилмагний бромид (11,48 мл, 11,48 ммоль) в простом эфире. После завершения добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов и нагревали до 0°C, и перемешивали в ванне

со льдом в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили холодным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Осадки фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане и загружали на систему очистки Analogix, и элюировали смесью 0-50% этилацетата в дихлорметане, получая целевое соединение.

5 Соединение 358B

4-(аминометил)-1-этил циклогексанол

Смесь Соединения 358A (500 мг) и 10% Pd/C (100 мг) в тетрагидрофуране (15 мл) перемешивали под  $\text{H}_2$  в течение 3 часов. Нерастворимый материал удаляли фильтрацией, и фильтрат концентрировали, получая целевое соединение.

10 Соединение 358C

4-((транс-4-этил-4-гидроксициклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Соединение 358B (270 мг) и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (417 мг) в тетрагидрофуране обрабатывали триэтиламино (0,8 мл) в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой. Полученную смесь нейтрализовали разбавленным водным раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя смесью 40-55% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, чтобы выделить целевое соединение.

20 Соединение 358D

4-((цис-4-этил-4-гидроксициклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Целевое соединение получали и выделяли, как описано для Соединения 358C.

Соединение 358E

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-[4-{{[транс-4-этил-4-гидроксициклогексил]метил}амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 358C вместо Соединения 11B.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,69 (с, 1H), 11,35 (с, 1H), 8,56 (д, 2H), 8,05 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,45-7,57 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,00-7,10 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,98 (с, 1H), 3,24-3,31 (м, 4H), 3,07 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,54-1,73 (м, 5H), 1,35-1,47 (м, 4H), 1,20-1,32 (м, 2H), 1,03-1,18 (м, 2H), 0,92 (с, 6H), 0,81 (т, 3H).

35 Соединение 359

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-[4-{{[цис-4-этил-4-гидроксициклогексил]метил}амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 358D вместо Соединения 11B.

40  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,69 (с, 1H), 11,34 (с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,01-7,10 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,77 (с, 1H), 3,26 (т, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,10-2,26 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,46-1,61 (м, 5H), 1,28-1,46 (м, 6H), 1,12-1,24 (м, 2H), 0,92 (с, 6H), 0,82 (т, 3H).

45 Соединение 360

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}

сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 360А

8-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-этилкарбоксилат

В круглодонную колбу на 500 мл добавляли диизопропиламин (7,98 мл) в  
 5 тетрагидрофуране (233 мл), получая бесцветный раствор. Смесь охлаждали до -78°C  
 под N<sub>2</sub> и добавляли n-BuLi (2,5 М в гексанах, 22,40 мл). Реакционную смесь перемешивали  
 в течение 30 минут и добавляли 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-этилкарбоксилат (10 г).  
 Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов, после чего добавляли CH<sub>3</sub>I (4,38  
 10 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи  
 при перемешивании. Добавляли воду, и водный слой экстрагировали этилацетатом.  
 Объединенные органические фракции высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и  
 концентрировали упариванием на роторном испарителе. Остаток очищали флэш-  
 хроматографией с нормальной фазой (Analogix, гексаны/этилацетат 0-50%).

Соединение 360В

15 (8-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метанол

В круглодонную колбу на 500 мл добавляли литий-алюминийгидрид (1,772 г) в  
 тетрагидрофуране (234 мл), получая суспензию. Эту суспензию охлаждали до 0°C, и 8-  
 метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-этилкарбоксилат (10,66 г) добавляли через воронку  
 20 для добавления. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной  
 температуре и затем снова охлаждали до 0°C. Избыток литий-алюминийгидрида  
 медленно гасили 1,8 мл воды, 1,8 мл водного раствора NaOH (5н.) и 5,6 мл воды.  
 Суспензию перемешивали, пока соли не приобретали белый цвет, и затем фильтровали  
 через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали упариванием на роторном  
 испарителе, и остаток очищали флэш-хроматографией с регулярной фазой (Analogix,  
 25 гексаны/этилацетат 0-75%).

Соединение 360С

8-(метоксиметил)-8-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан

В круглодонную колбу на 250 мл добавляли NaN (0,902 г) и тетрагидрофуран (37,6  
 30 мл), получая суспензию. Соединение 360В добавляли при комнатной температуре в  
 форме раствора тетрагидрофурана. Суспензию перемешивали в течение 30 минут и  
 затем добавляли CH<sub>3</sub>I (0,611 мл). Реакционную смесь перемешивали под N<sub>2</sub> в течение  
 ночи, осторожно гасили соевым раствором и разбавляли водой и простым эфиром.  
 Водный слой экстрагировали простым эфиром (2х), и объединенные органические  
 35 фракции высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали упариванием на  
 роторном испарителе. Остаток очищали флэш-хроматографией (Analogix, гексаны/  
 этилацетат 0-60%).

Соединение 360D

4-(метоксиметил)-4-метилциклогексанона

40 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 353В Соединением 360С в  
 процедуре для Соединения 353С.

Соединение 360E

2-хлор-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-енкарбальдегид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 353С Соединением 360D в  
 45 процедуре для Соединения 353D.

Соединение 360F

2-(4-хлорфенил)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-енкарбальдегид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 353D Соединением 360E в

процедуре для Соединения 353Е.

Соединение 360G

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

5 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 353Е Соединением 360F в процедуре для Соединения 353Е.

Соединение 360H

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

10 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 15G Соединением 360G в процедуре для Соединения 15H.

Соединение 360I

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонил)бензамид

15 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 3J Соединением 360H и Соединение 11B Соединением 1F в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 11,43 (с, 1H), 8,45-8,72 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,44-7,61 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 6,99-7,20 (м, 3H), 6,68 (дд, 20 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,25-3,30 (м, 4H), 3,24 (с, 3H), 3,02-3,17 (м, 6H), 2,72 (дд, 2H), 2,18 (с, 5H), 2,03-2,13 (м, 2H), 1,81-1,93 (м, 2H), 1,57-1,67 (м, 2H), 1,47-1,56 (м, 1H), 1,17-1,41 (м, 3H), 0,91 (с, 3H).

Соединение 361

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-нитро-4-({[(2S)-4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 361A

(S)-3-нитро-4-((4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метиламино)бензолсульфонамид

30 Целевое соединение получали, заменяя пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат Соединением 259E и 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид 3-оксетаном в процедуре для Соединения 1A.

Соединение 361B

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-нитро-4-({[(2S)-4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130C Соединением 361A в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 8,87 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 40 8,35 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,96 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,64 (м, 4H), 3,93 (м, 1H), 3,89 (д, 1H), 3,68 (дт, 1H), 3,53-3,35 (м, 3H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,72 (д, 1H), 2,44 (д, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,85 (т, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 362

45 N-({3-хлор-4-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 362A



3-хлор-4-(((1R,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)бензолсульфонамид  
 К раствору Соединения 341F (300 мг) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли частями гидрид натрия (416 мг). Полученную суспензию перемешивали в течение 15 минут. Добавляли 3-хлор-4-фторбензолсульфонамид (425 мг), и перемешивание продолжали в течение 72 часов. Реакционную смесь гасили водой и устанавливали рН примерно 7. Смесь разбавляли солевым раствором (75 мл) и экстрагировали метиленхлоридом. Сырой продукт отделяли от высушенного слоя метиленхлорида концентрацией и очищали на силикагеле, элюируя со ступенчатым градиентом 10, 25, 50% этилацетата в метиленхлориде, получая целевое соединение.

10 Соединение 362B

N-({3-хлор-4-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

15 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 130C Соединением 362A в процедуре для Соединения 130D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,07 (м, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,31 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,69-7,67 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,97 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (м, 2H), 5,34 (ушир.с, 2H), 3,82 (д, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,13 (м, 4H), 1,97-1,85 (м, 7H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,44-1,32 (м, 7H), 0,94 (м, 6H).

20 Соединение 363

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({4-[(2-цианоэтил)(циклопропил)амино]-1-фторциклогексил}метокси)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

25 Соединение 363A

4-((4'-фторспиро[бензо[d][1,3]диоксол-2,1'-циклогексан]-4'-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

30 К раствору Соединения 350C (495 мг) в N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляли NaN (65% в минеральном масле, 320 мг). Смесь перемешивали в течение 30 минут и затем добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (457 мг). Смесь перемешивали в течение ночи. На смесь подливали водный раствор NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали этилацетатом (300 мл). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации и упаривания растворителя, остаток загружали на картридж с силикагелем и элюировали 30%-ым этилацетатом в гексане, получая целевое соединение.

35 Соединение 363B

4-((1-фтор-4-оксоциклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

40 К раствору Соединения 363A (860 мг) в этаноле (30 мл) добавляли концентрированную HCl (10 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Смесь нейтрализовали твердым Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали дихлорметаном (300 мл) и промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой, солевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и выпаривание растворителя давали целевое соединение.

45 Соединение 363C

4-((4-((2-цианоэтил)(циклопропил)амино)-1-фторциклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

К раствору Соединения 363B (200 мг) в дихлорметане (6 мл) добавляли 3-(циклопропиламино)пропаннитрил (64 мг), затем триацетоксиборгидрид натрия (184 мг). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном

(400 мл) и промывали 2н. водным раствором NaOH, водой и соевым раствором. После высушивания над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, смесь фильтровали, и выпаривание растворителя давало целевое соединение.

Соединение 363D

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({4-[(2-цианоэтил)(циклопропил)амино]-1-фторциклогексил}метокси)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 363C в процедуре для Соединения 1G.

10 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,66 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,02 (д, 2H), 7,51 (м, 3H), 7,40 (м, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,27 (д, 2H), 3,13 (м, 4H), 2,88 (м, 3H), 2,67 (м, 4H), 2,09 (м, 10H), 1,49 (м, 9H), 0,93 (с, 6H), 0,45 (м, 4H).

15 Соединение 364

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-нитро-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 364А

20 6-амино-5-нитропиридин-3-сульфоновая кислота  
6-Аминопиримидин-3-сульфоновою кислоту (20 г) в концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (80 мл) нагревали при 50°C до ее полного растворения. К этому раствору медленно в течение 20 минут добавляли дымящую HNO<sub>3</sub>, таким образом внутренняя температура не превышала 55°C. После завершения добавления реакцию смесь нагревали при  
25 50°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры ее выливали в 150 г льда. Смесь перемешивали в течение еще одного часа. Колбу охлаждали до 0°C и сохраняли при 0°C в течение еще 2 часов. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали холодной смесью 1:1 вода/этанол (20 мл), затем простым диэтиловым эфиром (10 мл). Твердое вещество высушивали в вакуумном сушильном шкафу в течение  
30 ночи, получая целевое соединение.

Соединение 364В

6-гидрокси-5-нитропиридин-3-сульфоновая кислота

Соединение 364А (4,0 г) в водном растворе HCl (37%, 12 мл) и воде (50 мл) обрабатывали по каплям при 0°C нитритом натрия (1,19 г) в воде (8 мл). После  
35 завершения добавления реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Воду отгоняли, получая сухой остаток. После охлаждения остатка до комнатной температуры, добавляли раствор 1:1 этанол/вода (20 мл). Полученную суспензию охлаждали до 0°C и сохраняли при 0°C в течение 1 часа. Твердое вещество собирали фильтрацией, получая целевое  
40 соединение.

Соединение 364С

6-хлор-5-нитропиридин-3-сульфонилхлорид

Смесь Соединения 364В (2,6 г), PCl<sub>5</sub> (5,91 г) и POCl<sub>3</sub> (10 мл) нагревали при 120°C в течение 4 часов. Начальная суспензия стала прозрачным раствором. Избыток POCl<sub>3</sub>  
45 отгоняли. После охлаждения до комнатной температуры остаток выливали в 50 г измельченного льда. Твердое вещество экстрагировали в этилацетат. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические

слои промывали солевым раствором, высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали, получая сырой продукт, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Соединение 364D

5 6-хлор-5-нитропиридин-3-сульфонамид

Соединение 364C в тетрагидрофуране (10 мл) охлаждали до  $-10^\circ C$ . К этому раствору по каплям добавляли концентрированный гидроксид аммония (0,82 мл). Раствор перемешивали при  $-10^\circ C$  в течение 10 минут. Растворитель удаляли под давлением при комнатной температуре. Остаток разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические 10 слои промывали солевым раствором, высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя смесь 5-50% этилацетата в гексанах, получая целевое соединение.

Соединение 364E

15 5-нитро-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)пиридин-3-сульфонамид

Целевое соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 364D и (4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин в процедуре для Соединения 138D.

Соединение 364F

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{5-нитро-6-[(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 364E в процедуре для Соединения 11D.

25  $^1H$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,63 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,47-7,48 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,35 (дд, 1H), 6,22 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,51 (т, 2H), 3,21-3,27 (м, 2H), 3,10 (с, 4H), 2,83 (с, 2H), 1,90-2,27 (м, 12H), 1,58 (дд, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,18-1,28 (м, 2H), 0,88-0,93 (м, 30 8H).

Соединение 365

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(2-оксаспиро[3.5]нон-7-ил)метил]амино}фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

35 Соединение 365A

7-(азидометил)-2-оксаспиро[3.5]нонан

К круглодонную колбу на 250 мл помещали Соединение 351F (350 мг) в тетрагидрофуране (75,0 мл), получая бесцветный раствор. Этот раствор охлаждали до  $0^\circ C$ , добавляли трифенилфосфин (2,94 г), диизопропилазодикарбоксилат (2,18 мл) и 40 дифенилфосфоразидат (2,32 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Смесь концентрировали и очищали остаток флэш-хроматографией с регулярной фазой (Analogix, гексаны/этилацетат 0-20%).

Соединение 365B

2-оксаспиро[3.5]нонан-7-илметанамин

45 В круглодонную колбу на 50 мл добавляли 10% палладий на углероде (58,7 мг). Колбу промывали  $N_2$ , и Соединение 365A (400 мг) добавляли в форме метанольного раствора (10,5 мл). Колбу затем продували несколько раз  $H_2$  (через баллон) и нагревали до  $45^\circ C$  в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры,

фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали упариванием на роторном испарителе. Остаток использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Соединение 365C

4-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-илметиламино)-3-нитробензолсульфонамид

5 Целевое соединение получали, заменяя 1-(тетрагидропиран-4-ил)метиламин Соединением 365B в процедуре для Соединения 1F.

Соединение 365D

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-N-(4-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-илметиламино)-3-нитрофенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

10 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 365C в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1H) 11,25-11,49 (м, 1H) 8,48-8,66 (м, 2H) 8,03 (д, 1H) 7,79 (дд, 1H) 7,41-7,61 (м, 3H) 7,27-7,40 (м, 2H) 7,05 (т, 3H) 6,67 (дд, 1H) 6,39 (дд, 1H) 6,18 (д, 1H) 4,29 (с, 2H) 4,19 (с, 2H) 3,17-3,27 (м, 2H) 2,99-3,14 (м, 4H) 2,69-2,79 (м, 2H) 2,09-2,28 (м, 6H) 2,04 (д, 2H) 1,95 (с, 2H) 1,66 (д, 2H) 1,49-1,61 (м, 1H) 1,29-1,45 (м, 4H) 0,93-1,05 (м, 2H) 0,92 (с, 6H).

Соединение 366

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(4-циано-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 366A

(4-циано-4-метилциклогексил)метил-трет-бутилкарбамат

25 К охлажденному (-78°C) раствору (4-цианоциклогексил)метил-трет-бутилкарбамата (500 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли диизопропиламид лития (2,0 мл, 2M в гептане). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, после чего добавляли CH<sub>3</sub>I (1 мл). Смесь затем перемешивали, и температуре давали подняться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водным раствором NH<sub>4</sub>Cl, и смесь  
30 экстрагировали этилацетатом (300 мл) и промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и выпаривание растворителя и хроматография сырого материала на силикагеле (40% этилацетат в гексане) давали целевое соединение.

Соединение 366B

4-(аминометил)-1-метилциклогексанкарбонитрил

35 К раствору Соединения 366A (480 мг) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл). Смесь перемешивали в течение 3 часов. Смесь затем концентрировали под вакуумом и использовали непосредственно на следующей реакции без дальнейшей очистки.

Соединение 366C

4-((4-циано-4-метилциклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

40 К раствору 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (362 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли Соединение 366B (250 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (2 мл). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация и выпаривание  
45 растворителя давали целевое соединение.

Соединение 366D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(4-циано-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-

пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1Е Соединением 3J и Соединение 1F Соединением 366С в процедуре для Соединения 1G.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1H), 11,37 (м, 1H), 8,59 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,10 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,07 (м, 4H), 2,75 (м, 2H), 2,17 (м, 7H), 1,76 (м, 9H), 1,32 (м, 9H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 367

{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензоил]({4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)амино}метилпивалат

Это соединение получали, заменяя хлорметилбутират хлорметилпивалатом в процедуре для Соединения 368.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,72 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,22 (дд, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,55 (м, 3H), 7,36 (м, 3H), 7,03 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,41 (м, 1H), 6,17 (д, 1H), 5,83 (с, 2H), 4,40 (д, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,08 (ушир.м, 4H), 2,73 (ушир.с, 2H), 2,18 (ушир.м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,84 (м, 4H), 1,39 (м, 2H), 1,00 (с, 9H), 0,92 (с, 6H).

Соединение 368

{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензоил]({4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)амино}метилбутират

Соединение 37Е (500 мг) растворяли в ацетонитриле (3,7 мл) и добавляли хлорметилбутират (77 мг) и основание Ханига (73 мг). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение одного дня. После охлаждения и разбавления диметилсульфоксидом (4 мл) реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку С18 250×50 мм и элюируя 20-100% CH<sub>3</sub>CN против 0,1%

трифторуксусной кислоты в воде, получая продукт в форме трифторацетатной соли. Эту соль трифторуксусной кислоты растворяли в дихлорметане (6 мл) и промывали 50%-ым водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой высушивали над безводным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,72 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,22 (дд, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,55 (м, 3H), 7,36 (м, 3H), 7,03 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,41 (м, 1H), 6,17 (д, 1H), 5,83 (с, 2H), 4,40 (д, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,08 (ушир.м, 4H), 2,73 (ушир.с, 2H), 2,18 (м, 8H), 1,96 (с, 2H), 1,84 (м, 4H), 1,39 (м, 4H), 0,92 (с, 6H), 0,75 (т, 3H).

Соединение 369

4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}(<sup>2</sup>H<sub>8</sub>)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 369А

4-[(2,2,3,3,5,5,6,6-<sup>2</sup>H<sub>8</sub>)пиперазин-1-ил]-2-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)метилбензоат

В ампулу на 40 мл добавляли Соединение 3Н (1,55 г) и пиперазин-*d*<sub>8</sub> (2,040 г) в диметилсульфоксиде (13 мл). Раствор нагревали до 85°C в течение 2,5 часов и затем давали охладиться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь переносили в колбу на 120 мл и охлаждали до 5-10°C. Добавляли дихлорметан (30 мл), затем воду

(10 мл) добавляли через шприц в течение 5 минут, поддерживая температуру не более 15°C. Слои разделяли, и органический слой промывали водой (4×10-15 мл), пока pH водного слоя не достигал 8-9. Органический слой фильтровали через Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и промывали дихлорметаном (5 мл), и концентрировали, получая целевое соединение.

5 Соединение 369В

4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}(<sup>2</sup>H<sub>8</sub>)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)метилбензоат

В круглодонной колбе на 100 мл, Соединение 369А (3,4 г), Соединение 290В (1,321 г) и дихлорметан (3 мл) добавляли в круглодонную колбу на 100 мл при комнатной температуре. В отдельную 3-горлую круглодонную колбу на 50 мл добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,330 г) и дихлорметан (12 мл), получая суспензию. После охлаждения круглодонной колбы на 50 мл до 18-20°C, раствор аддукта/альдегида пиперазина добавляли через шприц за 5 минут. Триацетоксиборгидрид постепенно растворялся, давая прозрачный раствор после ~5 минут. После дополнительных 10 минут, раствор стал мутным. Через 16 часов, реакционную смесь охлаждали до 5-10°C. Насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (12 мл) добавляли за 5 минут, поддерживая температуру не более 10°C. Слои разделяли, и органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и 10%-ым NaCl (12 мл), и затем фильтровали через Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и промывали с дихлорметаном (4 мл). Раствор концентрировали на роторном испарителе и концентрировали метанолом (40 мл). Полученный раствор охлаждали до 5-10°C и осаждали продукт. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем фильтровали и промывали метанолом (5 мл), и продукт высушивали на воздухе.

25 Соединение 369С

4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}(<sup>2</sup>H<sub>8</sub>)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензойная кислота

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 15G Соединением 369В в процедуре для Соединения 15Н.

30 Соединение 369D

4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}(<sup>2</sup>H<sub>8</sub>)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

К смеси Соединения 369С (2,0 г), Соединения 1F (1,1 г) и N,N-диметилпиридин-4-амина (0,7 г) в дихлорметане (20 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида (0,8 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили N,N-диметилэтан-1,2-диамином (0,6 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь экстрагировали 20%-ым водным раствором уксусной кислоты и промывали 5%-ым водным раствором NaCl. Добавляли метанол (2 мл) и этилацетат (18 мл), и осадок собирали фильтрацией, получая целевое соединение.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,71 (с, 1H), 11,37 (с, ушир., 1H), 8,60 (т, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,47-7,54 (м, 3H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,09 (д, 1H), 7,01-7,03 (м, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,21-3,30 (м, 4H), 3,00-3,10 (с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,05-2,24 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,80-1,93 (м, 1H), 1,55-1,64 (м, 2H), 1,37 (т, 2H), 1,18-1,31 (м, 2H), 0,90 (с, 6H).

## Соединение 370

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-*N*-{[3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-6-ил]сульфонил}бензамид

## 5 Соединение 370А

5-амино-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)пиридин-3-сульфонамид

Смесь Соединения 364Е (0,16 г) и 5%-ого палладия на углеводе (0,025 г) в этаноле (5 мл) обрабатывали баллоном водорода. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Остаток  
10 очищали флэш-хроматографией на силикагеле, получая целевое соединение.

## Соединение 370В

3-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-6-сульфонамид

Соединение 370А (0,085 г) в воде (10 мл) обрабатывали концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,5 мл). Раствор охлаждали до 0°C. К этому раствору добавляли по каплям NaNO<sub>2</sub>  
15 (0,023 г) в воде (1 мл). Раствор перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

## 20 Соединение 370С

2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-*N*-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-6-илсульфонил)бензамид

Это соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 370В в процедуре  
25 для Соединения 11D.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 11,60 (с, 1Н), 9,11 (с, 1Н), 8,92 (д, 1Н), 7,96 (д, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,45-7,46 (м, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,36 (д, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,32 (с, 1Н), 6,22 (с, 1Н), 4,63 (д, 2Н), 3,80 (дд, 2Н), 3,21-3,30 (м, 2Н), 3,16 (с, 4Н), 2,83 (с, 2Н), 2,19-2,29 (м, 6Н), 1,97 (с, 2Н), 1,33-1,41 (м, 6Н), 0,93 (с, 2Н).  
30

## Соединение 371

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-*N*-[6-{{[транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил]метил}амино}-5-нитропиридин-3-ил]сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид

## 35 Соединение 371А

6-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метиламино)-5-нитропиридин-3-сульфонамид

Это соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 364D и Соединение 138С Соединением 376В в процедуре для Соединения 138D. Целевое  
40 соединение выделяли с использованием системы для препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой Gilson с препаративной колонкой Phenomenex (Luna, 5 μ, C18 (2), 250×21,20 мм, 5 Å), элюируя смесью 20-80% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA.

## Соединение 371В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-*N*-[6-{{[транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил]метил}амино}-5-нитропиридин-3-ил]сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид  
45

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11В Соединением 371А в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,63 (с, 1H), 11,53-10,99 (м, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,71 (дд, 2H), 8,01 (д, 1H), 7,61-7,44 (м, 3H), 7,44-7,28 (м, 2H), 7,12-6,97 (м, 2H), 6,76-6,61 (м, 1H), 6,36 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 3,92 (с, 1H), 3,48 (т, 2H), 3,10 (с, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,24 (дд, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,37 (ддд, 11H), 1,07 (с, 3H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 372

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[5-циано-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 372A

4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-этилкарбоксилат

К 1-трет-бутил-4-этил-4-фторпиперидин-1,4-дикарбоксилату (1,00 г) добавляли HCl (4,0M в диоксане, 4,54 мл). Через 1 час реакцию смесь концентрировали и высушивали под высоким вакуумом. Полученное твердое вещество растворяли в дихлорметане (5 мл) и обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (1,155 г) и оксетан-3-оном (0,262 г), и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали в дихлорметан (2×25 мл).

Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 80 г) с элюированием с градиентом от 0,5% до 3,75% метанола/дихлорметан в течение 40 минут (поток=30 мл/мин) давала целевое соединение.

Соединение 372B

(4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метанол

К раствору Соединения 372A (0,59 г) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°C добавляли литий-алюминийгидрид (1,80 мл). Реакционную смесь удаляли из ванны со льдом и давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили капельным добавлением 0,6 мл воды, затем 0,2 мл 2н. водного раствора NaOH. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и промывали этилацетатом (50 мл). Органические фракции концентрировали и загружали на силикагель (Reveleris 40 г), и элюировали с использованием градиента от 0,75% до 7,5% метанола/дихлорметан в течение 30 минут (поток=40 мл/мин), получая целевое соединение.

Соединение 372C

5-бром-6-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Это соединение получали, заменяя (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол Соединением 372B и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 36A в процедуре для Соединения 24A.

Соединение 372D

5-циано-6-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Это соединение получали, заменяя Соединение 36B Соединением 372C в процедуре для Соединения 36C.

Соединение 372E

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(5-циано-6-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 372D в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,58 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,48-7,30 (м, 4H), 7,06 (д, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,37-6,22 (м, 2H), 4,65-



4,40 (м, 6H), 3,58 (с, 1H), 3,12 (с, 6H), 2,84-2,59 (м, 4H), 2,17 (с, 6H), 1,96 (д, 6H), 1,41 (с, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение 373

5 N-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)морфолин-4-карбоксамид

Соединение 373А

морфолин-4-карбоксамид

10 Раствор морфолин-4-карбонилхлорида (2,0 г) в метаноле (10 мл) и 7н. NH<sub>3</sub> в метаноле (5 мл) перемешивали при 45°C в течение ночи. Смесь концентрировали, получая твердое вещество, которое высушивали под вакуумом.

Соединение 373В

N-(2-нитро-4-сульфамоилфенил)морфолин-4-карбоксамид

15 Это соединение получали, заменяя (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол Соединением 373А в процедуре для Соединения 24А.

Соединение 373С

N-(4-(N-(2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)сульфамоил)-2-нитрофенил)морфолин-4-карбоксамид

20 Это соединение получали, заменяя Соединение 130С Соединением 373В в процедуре для Соединения 130D.

1H ЯМР (500 МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ 13,02 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,81 (д, 1H), 8,50 (дд, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,48 (м, 1H), 3,67 (м, 4H), 3,58 (м, 4H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

Соединение 374

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(метоксиметил)циклогексил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Соединение 374А

(4,4-диэтоксициклогексил)метанол

35 4,4-диэтоксициклогексанэтилкарбоксилат (6,67 г), синтезированный согласно описанной в литературе процедуре (European Journal of Organic Chemistry (2008) 5:895) в тетрагидрофуране (60 мл) обрабатывали 2М литий-алюминийгидридом в тетрагидрофуране (14,5 мл) при 0°C в течение 1 часа. Медленно добавляли воду (3 мл), чтобы остановить реакцию. Осадки фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

Соединение 374В

40 1,1-диэтокси-4-(метоксиметил)циклогексан

Соединение 374А (665 мг) в тетрагидрофуране (20 мл) обрабатывали NaNH (394 мг) в течение 30 минут и затем медленно добавляли CH<sub>3</sub>I (0,267 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, и реакционную смесь гасили несколькими каплями воды. Смесь концентрировали, и остаток суспендировали в воде и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией и элюировали смесью 0-15% этилацетата в дихлорметане, получая целевое соединение.

Соединение 374С

## 4-(метоксиметил)циклогексанон

Соединение 374В (2,2 г) в смеси воды (3 мл) и уксусной кислоты (12 мл) нагревали при 65°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток смешивали с водой и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали дихлорметаном.

5 Слой дихлорметана высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая целевое соединение.

## Соединение 374D

## 4-(метоксиметил)циклогексанкарбонитрил

10 К холодному (-10°C) раствору Соединения 374С (1,18 г) и толуолсульфонилметилизонитрила (2,268 г) в диметоксиэтаноле (3 мл) и абсолютном этаноле (0,1 мл) добавляли (небольшими частями) трет-бутоксид калия (2,235 г). Реакционную смесь продолжали перемешивать при <5°C в течение 30 минут, нагревали до комнатной температуры, нагревали при 35°C в течение 30 минут и затем при 15 комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в смеси вода-солевой раствор и экстрагировали дихлорметаном. Слой дихлорметана очищали флэш-хроматографией и элюировали 5%-ым этилацетатом в дихлорметане, получая целевое соединение.

## Соединение 374E

## (4-(метоксиметил)циклогексил)метанамин

20 К раствору Соединения 374D (460 мг) в тетрагидрофуране (15 мл) медленно добавляли 2М литий-алюминийгидрид в тетрагидрофуране (2,252 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа и охлаждали. Добавляли 2 мл 2М водного раствора NaOH и воду (5 мл). Твердое вещество отфильтровывали и промывали простым эфиром. 25 Фильтрат концентрировали. Остаток смешивали с дихлорметаном (50 мл), и полученную смесь высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, получая целевое соединение.

## Соединение 374F

## 4-((4-(метоксиметил)циклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

30 Соединение 374E (450 мг) и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (693 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и остаток суспендировали в смеси CH<sub>3</sub>CN, метанола и воды. Осадки собирали, промывали водой и высушивали, получая целевое соединение.

## Соединение 374G

35 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-((4-(метоксиметил)циклогексил)метиламино)-3-нитрофенилсульфонил)бензамид

Целевое соединение получали, как описано в процедуре для Соединения 11D, используя Соединение 374F вместо Соединения 11B.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 11,40 (с, 1H), 8,53-8,61 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,77-7,82 (м, 1H), 7,47-7,55 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,02-7,09 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,18-3,27 (м, 5H), 3,04-3,14 (м, 5H), 2,75 (с, 2H), 2,11-2,24 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,69-1,84 (м, 3H), 1,33-1,63 (м, 7H), 0,84-1,05 (м, 9H).

## Соединение 375

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[5-хлор-6-{[1-(1,3-тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 375A

## 1-(тиазол-2-ил)пиперидин-4-метилкарбоксилат

Смесь пиперидин-4-метилкарбоксилата (2,045 г), 2-бромтиазола (1,64 г) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,86 г) в диметилформамиде (15 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали три раза дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, получая целевое соединение.

## Соединение 375B

(1-(тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метанол

Это соединение получали, заменяя Соединение 339A Соединением 375A в процедуре для Соединения 339B.

## Соединение 375C

5-хлор-6-((1-(тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Это соединение получали, заменяя (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол Соединением 375B и Соединением 36A Соединением 40A в процедуре для Соединения 36B.

## Соединение 375D

2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)-N-(5-хлор-6-((1-(тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

Это соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 375C в процедуре для Соединения 11D.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,48-7,49 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,80 (д, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,28 (д, 2H), 3,92 (д, 2H), 2,98-3,10 (м, 6H), 2,86 (с, 2H), 2,30 (м, 4H), 2,03-2,15 (м, 3H), 1,96 (с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,82-1,86 (м, 2H), 1,33-1,44 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

## Соединение 376

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(6-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

## Соединение 376A

(4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил-трет-бутилкарбамат

Раствор (4-оксоциклогексил)метил-трет-бутилкарбамата (1,00 г) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям метилмагний бромид (4,40 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при -78°C, затем давали нагреться до 0°C и перемешивали в течение 30 минут. Полученную суспензию гасили водой (10 мл), разбавляли простым эфиром (50 мл), промывали хлоридом аммония (25 мл), промывали соевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 80 г) с элюированием с использованием градиента от 5% до 50% этилацетата/дихлорметан в течение 30 минут (поток=60 мл/мин) давала целевое соединение как ~2:1 смесь транс и цис изомеров.

## Соединение 376B

4-(аминометил)-1-метилциклогексанол

К раствору Соединения 376A (0,75 г) в дихлорметане (3 мл) добавляли несколько капель воды, затем трифторуксусную кислоту (1,19 мл), и реакцию смесь

перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч добавляли дополнительное количество трифторуксусной кислоты (0,5 мл). После дополнительных 4 часов реакцию смесь концентрировали и высушивали под высоким вакуумом. Полученное масляное твердое вещество растирали с простым диэтиловым эфиром при ультразвуковой обработке. Фильтрация и промывка простым диэтиловым эфиром давала целевое соединение в форме соли трифторуксусной кислоты и смесь транс и цис изомеров.

#### Соединение 376С

6-((цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метиламино)-5-нитропиридин-3-сульфонамид  
 Это соединение получали, заменяя 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид Соединением 364D и (4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин Соединением 376B в процедуре для Соединения 138D. Целевое соединение выделяли с использованием системы для препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой Gilson с препаративной колонкой Phenomenex (Luna, 5  $\mu$ , C18 (2), 250x21,20 мм, 5  $\text{Å}$ ), элюируя смесью 20-80% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA.

#### Соединение 376D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(6-{{(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил}амино})-5-нитропиридин-3-ил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Это соединение получали, заменяя Соединение 11B Соединением 376C в процедуре для Соединения 11D.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  11,64 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,47-7,54 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,36 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 3,93 (с, 1H), 3,48 (т, 2H), 3,10 (с, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,15-2,33 (м, 6H), 1,96 (с, 1H), 1,34-1,59 (м, 9H), 1,17-1,24 (м, 2H), 1,07 (с, 2H), 0,92 (с, 6H).

#### Соединение 377

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{{(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил}амино})-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 378D и Соединение 1F Соединением 337M в процедуре для Соединения 1G.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, пиридин- $d_5$ )  $\delta$  13,07 (с, 1H), 9,31 (д, 1H), 8,68 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,37 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 6,92 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,50 (дд, 1H), 3,20 (м, 5H), 3,06 (т, 4H), 2,77 (м, 2H), 2,57 (д, 1H), 2,49 (м, 1H), 2,17 (м, 6H), 1,86 (м, 5H), 1,69 (м, 4H), 1,40 (с, 3H), 1,23 (м, 5H).

#### Соединение 378

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид

#### Соединение 378A

2-хлор-5-метокси-5-метилциклогекс-1-енкарбальдегид

Диметилформаимид (1,298 мл) в дихлорметане (2,0 мл) при  $-10^\circ\text{C}$  обрабатывали по каплям с использованием  $\text{POCl}_3$  (1,426 мл), получая бесцветный раствор. Смесь перемешивали 5 минут и затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали 30 минут. Раствор охлаждали до  $-10^\circ\text{C}$ , обрабатывал по каплям раствором 4-метокси-4-метилциклогексанона (1,74 г) в дихлорметане (2,5 мл) и перемешивали в течение 4 часов при температуре окружающей среды. На реакцию смесь подливали смесь

льда и 25%-ого водного раствора ацетата натрия. После расплавления льда реакционную смесь выливали в делительную воронку и экстрагировали простым диэтиловым эфиром (4×125 мл). Диэтиловые эфирные экстракты промывали раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Концентрат

5 хроматографировали на силикагеле с от 0 до 5%-ого этилацетата в гексанах в качестве элюента.

Соединение 378В

2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-енкарбальдегид

10 Соединение 378А (1,55 г), 4-хлорфенилбороновую кислоту (1,542 г), PdOAc<sub>2</sub> (0,055 г), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,84 г) и тетрабутиламмоний бромид (2,65 г) объединяли в круглодонной колбе на 50 мл, оборудованной магнитной мешалкой. Добавляли воду (9,13 мл). Ампулу промывали азотом, закупоривали и перемешивали при 45°C в течение 14 часов.

15 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между соевым раствором и простым диэтиловым эфиром. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали через слой целита, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с 5%-ым этилацетатом в гексанах в качестве элюента.

Соединение 378С

20 2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)метилбензоат

Целевое соединение получали, заменяя 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид Соединением 378В и пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилат Соединением 15F в процедуре для Соединения 1А за исключением того, что к реакционной смеси добавляли небольшое количество диметилсульфоксида.

25 Соединение 378D

2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Целевое соединение получали, заменяя Соединение 15G Соединением 378С в процедуре для Соединения 15Н.

30 Соединение 378E

2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонил)бензамид

35 Целевое соединение получали, заменяя Соединение 1E Соединением 378D в процедуре для Соединения 1G.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*<sub>5</sub>) δ 13,07 (с, 1H), 9,31 (д, 1H), 8,68 (т, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,37 (дд, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,50 (дд, 1H), 3,97 (дд, 2H), 3,30 (тд, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,15 (м, 2H), 3,06 (т, 4H), 2,77 (м, 2H), 2,57 (д, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,16 (м, 6H), 1,81 (м, 2H), 1,63 (м, 1H), 1,57 (дд, 2H), 1,32 (м, 2H), 1,21 (с, 3H).

45 Ниже в Таблице 1 представлена константа ингибирования (K<sub>i</sub>) для связывания репрезентативных соединений с белком Vcl-2, как определено тестом TR-FRET (Time-Resolved Fluorescence-Resonance-Energy-Transfer). Чем меньше значение K<sub>i</sub>, тем больше связывающее сродство. Следует отметить, что подавляющее большинство соединений имеет K<sub>i</sub> < 0,0001 мкМ (< 0,1 нМ) и очень многие имеют K<sub>i</sub> < 0,00001 мкМ (< 0,01 нМ).

Таблица 1

K <sub>i</sub> связывания с Всл-2 (мкМ)				
	Соединение	K <sub>i</sub>	Соединение	K <sub>i</sub>
	1	0,000225	190	0,000026
	2	<0,000010	191	<0,000010
5	3	0,000013	192	<0,000010
	4	<0,000010	193	<0,000010
	5	<0,000010	194	<0,000010
	6	0,000018	195	<0,000010
	7	0,00492	196	<0,000010
	8	0,000153	197	<0,000010
10	9	<0,000010	198	<0,000010
	10	<0,000010	199	<0,000010
	11	0,000016	200	<0,000010
	12	<0,000010	201	0,000014
	13	<0,000010	202	<0,000010
	14	0,002798	203	<0,000010
15	15	<0,000010	204	<0,000010
	16	0,000219	205	<0,000010
	17	0,00009	206	0,000036
	18	0,000017	207	0,00003
	19	0,000226	208	0,000104
	20	0,000181	209	<0,000010
20	21	0,000912	210	0,000011
	22	0,000291	211	0,000058
	23	0,000083	212	0,0001330
	24	<0,000010	213	<0,000010
	25	<0,000010	214	<0,000010
	26	0,000011	215	<0,000010
25	27	0,000134	216	<0,000010
	28	<0,000010	217	<0,000010
	29	<0,000010	218	0,000013
	30	<0,000010	219	0,001192
	31	<0,000010	220	0,000988
	32	<0,000010	221	0,000049
30	33	<0,000010	222	0,000938
	34	0,00001	223	0,000053
	35	<0,000010	224	<0,000010
	36	0,000017	225	0,000196
	37	<0,000010	226	0,000139
	38	0,0003	227	<0,000010
35	39	0,000012	228	0,026761
	40	<0,000010	229	0,002109
	41	<0,000010	230	0,000031
	42	0,000439	231	0,000770
	43	0,000012	232	0,001631
	44	<0,000010	233	0,001654
40	45	<0,000010	234	0,000115
	46	0,000935	235	0,000023
	47	<0,000010	236	0,000033
	48	<0,000010	237	0,000024
	49	0,000074	238	<0,000010
	50	0,000021	239	0,000026
45	51	<0,000010	240	<0,000010
	52	0,000114	241	<0,000010
	53	<0,000010	242	0,000057
	54	0,002071	243	0,000546
	55	<0,000010	244	0,000281
	56	0,000037	245	0,000015

RU 2 577 859 C2

	57	0,000063	246	0,000144
	58	<0,000010	247	0,000019
	59	0,000203	248	0,000029
	60	<0,000010	250	0,000412
5	61	0,000091	251	0,000571
	62	<0,000010	252	<0,000010
	63	<0,000010	253	0,000052
	64	<0,000010	254	<0,000010
	65	<0,000010	255	<0,000010
	66	<0,000010	256	<0,000010
10	67	<0,000010	257	0,000052
	68	0,000012	258	<0,000010
	69	0,001157	259	<0,000010
	70	0,003964	260	0,000016
	71	0,00001	261	0,000134
	72	<0,000010	262	<0,000010
15	73	<0,000010	263	0,000156
	74	0,000029	264	0,000036
	75	<0,000010	265	<0,000010
	76	0,000196	266	<0,000010
	77	0,000213	267	0,000035
	78	<0,000010	268	<0,000010
20	79	<0,000010	269	0,000016
	80	<0,000010	270	<0,000010
	81	<0,000010	271	0,000039
	82	0,000328	272	0,000031
	83	0,000071	273	0,000035
	84	0,000123	274	0,000040
25	85	0,000391	275	<0,000010
	86	0,000498	276	<0,000010
	87	0,000618	277	<0,000010
	88	0,000672	278	0,000252
	89	0,000073	279	0,000035
	90	0,000013	280	0,000071
30	91	0,000487	281	0,000145
	92	0,000128	282	<0,000010
	93	0,003461	283	<0,000010
	94	0,000678	284	0,000024
	95	0,000014	285	<0,000010
	96	0,000014	286	<0,000010
35	97	0,000017	287	0,000081
	98	<0,000010	288	0,000251
	99	0,000233	289	0,000090
	100	<0,000010	290	<0,000010
	101	0,000021	291	<0,000010
	102	0,000094	292	0,000190
40	103	<0,000010	293	0,000093
	104	0,000016	294	0,000046
	105	<0,000010	295	<0,000010
	106	0,000895	296	0,000512
	107	0,000035	297	0,000174
	108	<0,000010	298	<0,000010
45	109	0,000127	299	0,000039
	110	0,000557	300	0,001627
	111	<0,000010	301	0,002065
	112	<0,000010	302	0,000332
	113	<0,000010	303	0,000044
	114	<0,000010	304	nd

	115	<0,000010	305	0,000033
	116	<0,000010	306	0,002067
	117	<0,000010	307	0,000130
	118	<0,000010	308	0,000141
5	119	<0,000010	309	0,000023
	120	<0,000010	310	0,000165
	121	<0,000010	311	<0,000010
	122	<0,000010	312	<0,000010
	123	<0,000010	313	0,001102
	124	<0,000010	314	0,000042
10	125	<0,000010	315	0,000052
	126	<0,000010	316	0,000601
	127	<0,000010	317	<0,000010
	128	<0,000010	318	<0,000010
	129	0,000002	319	<0,000010
	130	<0,000010	320	<0,000010
15	131	<0,000010	321	<0,000010
	132	<0,000010	322	<0,000010
	133	<0,000010	323	0,000104
	134	<0,000010	324	<0,000010
	135	<0,000010	325	<0,000010
	136	<0,000010	326	<0,000010
20	137	<0,000010	327	<0,000010
	138	<0,000010	328	<0,000010
	139	<0,000010	329	0,000030
	140	<0,000010	330	<0,000010
	141	<0,000010	331	0,001086
	142	0,00013	332	0,000621
25	143	<0,000010	333	0,000511
	144	<0,000010	334	0,000572
	145	<0,000010	335	0,000150
	146	<0,000010	336	0,000198
	147	<0,000010	337	<0,000010
	148	<0,000010	338	0,000013
30	149	<0,000010	339	0,000036
	150	<0,000010	340	<0,000010
	151	0,000017	341	<0,000010
	152	<0,000010	342	<0,000010
	153	<0,000010	343	<0,000010
	154	<0,000010	344	<0,000010
35	155	0,000059	345	<0,000010
	156	<0,000010	346	0,000042
	157	<0,000010	347	0,000013
	158	<0,000010	348	0,000034
	159	<0,000010	349	0,000023
	160	<0,000010	350	<0,000010
40	161	<0,000010	351	<0,000010
	162	<0,000010	352	0,000014
	163	<0,000010	353	<0,000010
	164	<0,000010	354	0,000010
	165	<0,000010	355	0,000014
	166	<0,000010	356	0,000039
45	167	<0,000010	357	<0,000010
	168	<0,000010	358	<0,000010
	169	0,000021	359	<0,000010
	170	0,000022	360	<0,000010
	171	<0,000010	361	<0,000010
	172	<0,000010	362	0,000016



	173	<0,000010	363	0,000017
	174	<0,000010	364	<0,000010
	175	0,000119	365	<0,000010
	176	0,000023	366	0,000024
5	177	0,000111	367	nd
	178	0,000076	368	nd
	179	<0,000010	369	<0,000010
	180	<0,000010	370	0,000285
	181	0,000017	371	<0,000010
	182	0,000068	372	nd
10	183	<0,000010	373	<0,000010
	184	<0,000010	374	<0,000010
	185	0,000022	375	0,00010999
	186	0,000047	376	<0,000010
	187	0,00008	377	<0,000010
	188	<0,000010	378	<0,000010
15	189	0,000018		
	nd = не определено			

Ниже в Таблице 2 представлены данные для log D (параметр, относящийся к липофильности) при pH 7,4, как определено способом ВЭЖХ, для репрезентативных соединений. Следует отметить, что все соединения имеют высокие значения log D (наибольшее превышает 5,3), что указывает на высокую степень липофильности и крайне недостаточную растворимость в воде при pH 7,4.

Таблица 2 log D при pH 7,4		
	Соединение	log D
25	5	5,37
	6	5,74
	9	5,71
	12	5,17
	18	6,35
	20	6,24
30	24	5,72
	37	5,27
	87	5,86
	89	6,21
	90	6,69
	91	6,59
35	92	5,60
	120	5,40
	208	5,57
	239	5,92
	242	5,51
	276	5,59
40	277	5,26
	286	5,66
	303	6,24
	311	5,60
	312	6,47
	322	5,48
45	337	5,48
	338	5,67

### В. Примеры соединений

Соединения, которые считаются особенно пригодными для использования в получении твердой дисперсии по изобретению, включают без ограничения:

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}-сульфонил)бензамид - Соединение 89;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид - Соединение 91;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 5;

10 транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 9;

15 цис-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 29;

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 34;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 37;

N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 277;

25 N-({5-бром-6-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 61;

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 378;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(3*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 149;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 337;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 338;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-({3-[(циклопропил(оксетан-3-ил)амино]пропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 311;

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-({[(3*R*)-1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпирролидин-3-ил]метил}амино)фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 118;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-метилморфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 134;

N-[(5-хлор-6-{[1-(цианометил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 253;

5 N-[(4-{[(4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 108;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-метокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 234;

10 и их фармацевтически приемлемые соли.

### С. Формы соединения

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I присутствует в твердой дисперсии в форме родительского соединения, индивидуально или вместе с формой соли этого соединения.

15 Соединения Формулы I могут образовывать соли присоединения с кислотой, соли присоединения с основанием или цвиттерионы. Соли соединений Формулы I могут быть получены в ходе выделения или после очистки соединений.

Соли присоединения с кислотой представляют собой соли, получаемые в результате реакции соединения Формулы I с кислотой. Например, соли, включая ацетат, адипат, 20 альгинат, аскорбат, бикарбонат, цитрат, аспаргат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, этандисульфонат, формиат, fumarат, глицерофосфат, глутамат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, 1-гидрокси-2-нафтоат, лактат, лактобионат, малат, малеат, малонат, мезитиленсульфонат, метансульфонат, нафталинсульфонат, 25 никотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, фосфат, пикрат, пропионат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, трихлорацетат, трифторацетат, *p*-толуолсульфонат и ундеканоат соединения Формулы I, могут использоваться в композиции по изобретению.

Аналогично могут использоваться соли присоединения с основанием, включая полученные в результате реакции соединения с бикарбонатом, карбонатом, гидроксидом 30 или фосфатом катионов, таких как литий, натрий, калий, кальций и магний.

Соединение Формулы I обычно имеет более одного способного к протонированию атома азота и следовательно способно образовывать соли присоединения с кислотой с более чем одним, например, от приблизительно 1,2 до приблизительно 2, от 35 приблизительно 1,5 до приблизительно 2 или от приблизительно 1,8 до приблизительно 2 эквивалентов кислоты на эквивалент соединения.

Вне связи с какой-либо теорией, считается, что терапевтическая эффективность соединений Формулы I является следствием, по меньшей мере частично, их способности связываться с семейством белков Vcl-2, таких как Vcl-2, Vcl-X<sub>L</sub> или Vcl-w, таким путем, 40 который ингибирует антиапоптотическое действие белка, например, занимая ВНЗ-связывающую бороздку белка. В целом, желательно выбрать соединение, имеющее высокое связывающее сродство к семейству белков Vcl-2, например, с K<sub>i</sub> < 1 нМ, предпочтительно < 0,1 нМ, более предпочтительно < 0,01 нМ.

Соединение Формулы I или его соль присутствует в твердой дисперсии по изобретению в количестве, которое может быть терапевтически эффективным, когда 45 композицию вводят пациенту в соответствии с подходящим режимом. Количества дозировки выражают здесь в эквивалентных количествах родительского соединения, если контекст не требует иного. Как правило, разовая доза (количество, вводимое в отдельное время), которая может вводиться с подходящей частотой, например, от двух

раз в сутки до одного раза в неделю, составляет от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг, в зависимости от рассматриваемого соединения. Если частота введения составляет один раз в сутки (q.d.), разовая доза и суточная доза являются одинаковыми. Иллюстративно, разовая доза обычно составляет от приблизительно 25 до

5 приблизительно 1000 мг, более предпочтительно от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг, например, приблизительно 50, приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450 или приблизительно 500 мг. Если лекарственная форма включает оболочку капсулы, включающей твердую

10 дисперсию, или таблетку, в которой твердая дисперсия составлена с другими ингредиентами, разовая доза может подлежать доставке в единственной лекарственной форме или в множестве лекарственных форм, наиболее предпочтительно от 1 до приблизительно 10 лекарственных форм.

#### D. Составы

15 Чем выше разовая доза, тем более желательным становится получение твердой дисперсии, имеющей относительно высокую концентрацию лекарственного средства. Как правило, концентрация лекарственного средства в твердой дисперсии составляет по меньшей мере приблизительно 1%, например, от приблизительно 1% до

приблизительно 50%, в эквиваленте массы родительского соединения, но более низкие

20 и более высокие концентрации могут быть приемлемыми или достижимыми в определенных случаях. Иллюстративно, концентрация лекарственного средства в различных вариантах осуществления составляет по меньшей мере приблизительно 2%, например, от приблизительно 2% до приблизительно 50%, или по меньшей мере

приблизительно 5%, например, от приблизительно 5% до приблизительно 40%, например,

25 приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35% или приблизительно 40%, в эквиваленте массы родительского соединения. В некоторых вариантах осуществления концентрация лекарственного средства может составлять от

приблизительно 5% до приблизительно 15%, например, от приблизительно 5% до

30 приблизительно 12%, например, приблизительно 5%, приблизительно 6%, приблизительно 7%, приблизительно 8%, приблизительно 9%, приблизительно 10%, приблизительно 11% или приблизительно 12%.

Главным компонентом матрицы твердого дисперсионного продукта является полимер, который является гидрофильным или водорастворимым по меньшей мере в

35 части диапазона pH, более конкретно, при pH, встречающемся в желудочно-кишечном (гастроинтестинальном) тракте, или комбинация таких полимеров. Полимер или полимерная смесь, пригодная для использования в рамках изобретения, является твердой при температуре окружающей среды и, в интересах хорошей стабильности при хранении в пределах колебания температур, должна оставаться твердой даже при самых высоких

40 температурах, обычно испытываемых в ходе хранения, транспортировки и использования продукта. Полезным свойством полимера, определяющим его полноценность в рамках изобретения, является поэтому его температура стеклования ( $T_g$ ). Подходящие водорастворимые полимеры включают, но не ограничены ими, такие, которые имеют  $T_g$  по меньшей мере приблизительно 40°C, по меньшей мере

45 приблизительно 50°C, по меньшей мере приблизительно 60°C или больше, и более конкретно от приблизительно 80°C до приблизительно 180°C. Способы определения значений  $T_g$  органических полимеров описаны, например, в Sperling, ed. (1992) Introduction

To Physical Polymer Science, 2nd edition, John Wiley & Sons, Inc.

Полимеры считают водорастворимыми, если они образуют прозрачный гомогенный раствор в воде (например, раствор, который является по существу однородным и кажется прозрачным при визуальном осмотре, или, альтернативно, при использовании прибора, такого как нефелометр, раствор, например, показывает незначительное или отсутствующее рассеивание светового луча, проходящего через него). При растворении при 20°C в водном растворе в концентрации 2% (вес./об.), подходящий водорастворимый полимер иллюстративно имеет кажущуюся вязкость от приблизительно 1 до приблизительно 5000 мПа·с, например, от приблизительно 1 до приблизительно 700 мПа·с или от приблизительно 5 до приблизительно 100 мПа·с. Могут также использоваться диспергируемые в воде или набухающие в воде полимеры.

Неограничивающие примеры полимерных носителей, пригодных для использования здесь, включают:

- гомополимеры и сополимеры N-виниллактамов, особенно гомополимеры и сополимеры N-винилпирролидона, например, гомополимер поливинилпирролидон (PVP или повидон) и сополимеры, такие как те, которые включают мономеры N-винилпирролидона и
    - винилацетата (коповидон) или N-винилпирролидона и винилпропионата;
  - сложные эфиры целлюлозы и простые эфиры целлюлозы, в частности, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, (гидроксиалкил)целлюлозу, такую как гидроксипропилцеллюлоза, (гидроксиалкил)алкил-целлюлозу, такую как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC или гипромеллоза), фталаты и сукцинаты целлюлозы, такие как фталат ацетилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC-P), сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC-S) и ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC-AS);
  - высокомолекулярные полиалкиленоксиды, такие как полиоксиэтилены (ПЭГ или ПЭО), и сополимеры этиленоксида и пропиленоксида (полоксамеры);
  - полиакрилаты и полиметакрилаты, такие как сополимеры метакриловая кислота/этилакрилат, сополимеры метакриловая кислота/метилметакрилат, сополимеры бутилметакрилат/2-диметиламиноэтилметакрилат, поли(гидроксиалкилакрилаты) и поли(гидроксиалкилметакрилаты);
  - полиакриламиды;
  - полимеры винилацетата, такие как сополимеры винилацетата и кротоновой кислоты, поливинилацетат, поливиниловый спирт и частично гидролизованный поливинилацетат (также называемый частично омыленным поливиниловым спиртом);
  - привитые сополимеры полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата (например, Soluplus™ BASF или эквивалентный продукт);
  - олиго- и полисахариды, такие как каррагенан, галактоманнаны и ксантановая камедь;
- и смеси двух или более из этих соединений.

Подходящие повидоны включают, без ограничения, такие, которые имеют K-значение (мера вязкости водного раствора повидона) приблизительно 12, приблизительно 15, приблизительно 17, приблизительно 25, приблизительно 30 или приблизительно 90, и их смеси. Частным примером пригодного повидона является повидон (или PVP) K30.

Другим подходящим полимером является смесь PVP и поливинилацетата, такая как выпускаемая под названием Коллидон™ SR компанией BASF AG. В некоторых вариантах осуществления сополимер винилпирролидон-винилацетат, коммерчески доступный как Коллидон VA 64, который является растворимым как в воде, так и в

спирте, является подходящим для использования в составах согласно настоящему изобретению.

Частным примером подходящего коповидона является состоящий приблизительно из 60% N-винилпирролидона и приблизительно 40% мономера винилацетата, упомянутый  
5 здесь как “коповидон 60/40”.

Подходящие НРМС и их производные включают, без ограничения, НРМС Е3, НРМС Е5, НРМС Е6, НРМС Е15, НРМС К3, НРМС А4, НРМС А15, НРМС-AS LF, НРМС-AS MF, НРМС-AS HF, НРМС-AS LG, НРМС-AS MG, НРМС-AS HG, НРМС-Р 50, НРМС-Р 55 и их смеси.

10 Подходящие этилцеллюлозы включают, без ограничения, выпускаемые под товарным знаком Ethocel™ Dow Chemical Company, такие как Ethocel™ 4, Ethocel™ 7, Ethocel™ 10, Ethocel™ 14 и Ethocel™ 20, эквивалентные продукты других изготовителей и их смеси.

Подходящие сополимеры метакриловая кислота/метилметакрилат включают, без ограничения, выпускаемые под товарным знаком Eudragit™ изготовителем Rohm GmbH,  
15 такие как Eudragit™ L100, Eudragit™ L100-55 и Eudragit™ S100, эквивалентные продукты других изготовителей и их смеси.

Подходящие ПЭГ включают, без ограничения, ПЭГ 400, ПЭГ 600, ПЭГ 1450, ПЭГ 3350, ПЭГ 4000, ПЭГ 6000, ПЭГ 8000, ПЭГ 20000 и их смеси. ПЭГ с более низкой молекулярной массой, такие как ПЭГ 400 и ПЭГ 600, могут быть неподходящими в  
20 качестве единственного полимерного носителя, но могут быть полезными в комбинации с другими полимерами.

Подходящие полксамеры включают, без ограничения, полксамер 124, полксамер 188, полксамер 237, полксамер 338, полксамер 407 и их смеси. Следует отметить, что полксамеры имеют свойства поверхностно-активного вещества и могут быть  
25 включены прежде всего ради этих свойств, а также их полимерной природы.

В одном варианте осуществления твердая ковариационная матрица включает один или более полимерных носителей, выбранных из группы, состоящей из повидонов, коповидонов, НРМС, привитых сополимеров полиэтиленгликоль/  
30 поливинилкапролактан/поливинилацетат и их смесей. В более конкретном варианте осуществления твердая ковариационная матрица включает один или более полимерных носителей, выбранных из группы, состоящей из повидона К30, коповидона 60/40, НРМС Е5, привитого сополимера полиэтиленгликоль/поливинилкапролактан/поливинилацетат Soluplus™ и продуктов, эквивалентных Soluplus™.

Один или более полимерных носителей обычно составляют всего от приблизительно  
35 20% до приблизительно 95%, например, от приблизительно 20% до приблизительно 90%, например, от приблизительно 40% до приблизительно 85% или от приблизительно 60% до приблизительно 85% или от приблизительно 70% до приблизительно 85%, или даже от приблизительно 75% до приблизительно 85%, от массы твердой дисперсии.

После перорального введения и экспонирования к гастроинтестинальной жидкости,  
40 считается, вне связи с какой-либо теорией, что, через взаимодействие между полимерным носителем и компонентом поверхностно-активного вещества твердой дисперсии, обеспечивается подходящая скорость высвобождения и ингибирование кристаллизации или перекристаллизации активного ингредиента, таким образом обеспечивая биоабсорбцию.

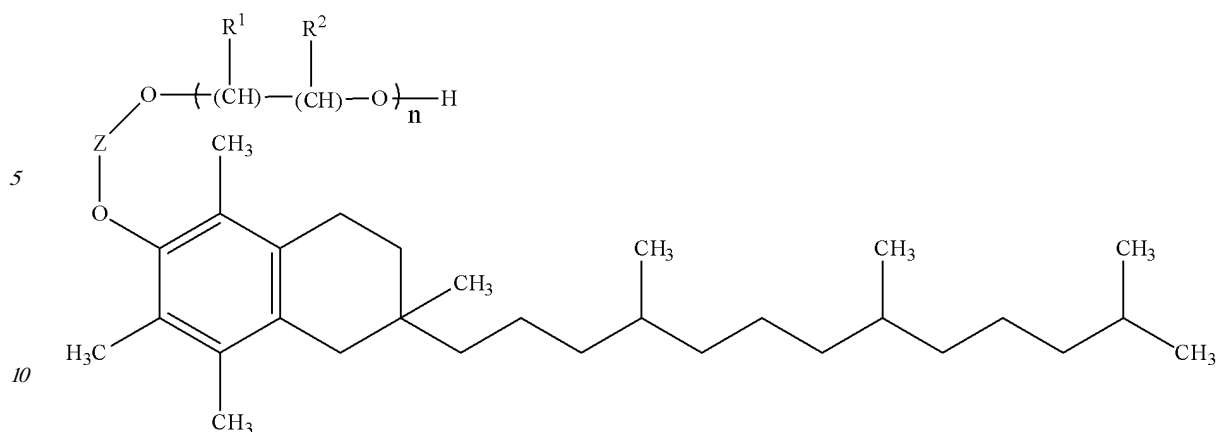
45 Компонент поверхностно-активного вещества может быть анионным, неионогенным или может включать комбинацию анионных и неионогенных поверхностно-активных веществ. Пригодные фармацевтически приемлемые анионные поверхностно-активные вещества включают алкилсульфаты (например, лаурилсульфат натрия),

алкилкарбоксилаты, алкилбензолсульфаты и вторичные алкансульфонаты.

Особенно пригодными в рамках изобретения в качестве поверхностно-активных веществ являются фармацевтически приемлемые неионогенные поверхностно-активные вещества, особенно такие, которые имеют значение гидрофильно-липофильного баланса (HLB) от приблизительно 12 до приблизительно 18, например, от приблизительно 13 до приблизительно 17 или от приблизительно 14 до приблизительно 16. Система HLB (см. Fiedler (2002) Encyclopedia of Excipients, 5th edition, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag) присваивает числовые значения поверхностно-активным веществам, причем липофильные вещества получают более низкие значения HLB, а гидрофильные вещества получают более высокие значения HLB.

Неограничивающие примеры неионогенных поверхностно-активных веществ, пригодных для использования в рамках изобретения, включают:

- полиоксиэтиленированные производные касторового масла, такие как касторовое масло ПЭГ-35 (например, Cremophor EL™ от BASF или эквивалентный продукт), гидрированное касторовое масло ПЭГ-40 (например, Cremophor RH™ 40 или эквивалентный продукт) и гидрированное касторовое масло ПЭГ-60 (например, Cremophor RH™ 60 или эквивалентный продукт);
- другие полиоксиэтиленированные глицериды, такие как ПЭГ-32 глицериллаурат (например, Gelucire™ 44/14 от Gattefossé или эквивалентный продукт) и ПЭГ-32 глицерилпальмитостеарат (например, Gelucire™ 50/13 или эквивалентный продукт), и Labrafil M1944 CS (олеоил макрогол 6 глицериды, полученные переэтерификацией масла из косточек плодов абрикоса с ПЭГ 300);
- моноэфиры жирной кислоты и сорбитана, например, сорбитан моноолеат (например, Span™ 80 или эквивалентный продукт), сорбитан моностеарат (например, Span™ 60 или эквивалентный продукт), сорбитан монопальмитат (например, Span™ 40 или эквивалентный продукт) и сорбитан монолаурат (например, Span™ 20 или эквивалентный продукт);
- другие эфиры жирной кислоты и сорбитана, например, сорбитан тристеарат и сорбитан триолеат;
- моноэфиры жирной кислоты и полиоксиэтилен сорбитана (полисорбаты), такие как ПЭГ-20 сорбитан моноолеат (полисорбат 80, например, Tween™ 80 или эквивалентный продукт) ПЭГ-20 сорбитан моностеарат (полисорбат 60, например, Tween™ 60 или эквивалентный продукт), ПЭГ-20 сорбитан монопальмитат (полисорбат 40, например, Tween™ 40 или эквивалентный продукт) или ПЭГ-20 сорбитан монолаурат (полисорбат 20, например, Tween™ 20 или эквивалентный продукт);
- другие эфиры жирной кислоты и полиоксиэтилен сорбитана, например, полиоксиэтилен (20) сорбитан тристеарат (Tween 65), полиоксиэтилен (20) сорбитан триолеат (Tween 85);
- эфир жирной кислоты и полиалкиленгликоля, такой как, например, ПЭГ 660 гидроксистеариновая кислота (полиглицолевый эфир 12-гидроксистеариновой кислоты (70 мол.%) с этиленгликолем 30 мол.%)
- полиалкоксилированные эфиры спиртов жирного ряда, такие как, например, ПЭГ-(2) стеариловый эфир (Grif 72), макрогол 6 цетилстеариловый эфир или макрогол 25 цетилстеариловый эфир;
- Соединение токоферила, соответствующее структуре, приведенной ниже:



в которой Z обозначает связывающую группу, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, независимо друг от друга, обозначают водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и n означает целое число от 5 до 100,

15 предпочтительно от 10 до 50. Как правило, Z обозначает остаток алифатической двухосновной кислоты, такой как глутаровая, янтарная или адипиновая кислота.

Предпочтительно, и R<sup>1</sup>, и R<sup>2</sup> обозначают водород. Предпочтительным соединением токоферила является α-токоферил полиэтиленгликоль сукцинат, который обычно упрощенно называют витамин E-TPGS. Витамин E-TPGS представляет собой

20 водорастворимую форму природного витамина E, получаемую этерификацией сукцината d-альфа-токофериловой кислоты с полиэтиленгликолем 1000;

и смеси двух или более из этих соединений.

В одном варианте осуществления твердая дисперсия включает одно или более

25 поверхностно-активных веществ, выбранных из группы, состоящей из глицеридов полиоксиэтилена (включая полиоксиэтиленированные производные касторового масла), полисорбаты, TPGS и их смеси. В более специфическом варианте осуществления твердая ковариационная матрица включает один или более полимерных носителей, выбранных из группы, состоящей из ПЭГ-40 гидрированных касторовых масел, полисорбата 80, полисорбата 20 и TPGS.

30 Одно или более поверхностно-активных веществ обычно составляют всего от приблизительно 2% до приблизительно 25%, например, от приблизительно 5% до приблизительно 20%, например, от приблизительно 5% до приблизительно 15% или от приблизительно 5% до приблизительно 10% от массы твердой дисперсии.

Другие, опционные, компоненты твердой дисперсии включают, без ограничения,

35 один или более лубрикантов, глидантов или регуляторов текучести. Такой материал, например, коллоидный диоксид кремния или коллоидный диоксид кремния (например, Аэросил), может уменьшить адгезию экструдруемой смеси к шнеку и стенке экструдера и может способствовать равномерному проходу экструдата через фильеру.

Иллюстративно, коллоидный диоксид кремния может составлять от нуля до

40 приблизительно 5%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 2%, от массы твердой дисперсии. Твердая дисперсия может также в случае необходимости содержать один или более наполнителей, разрыхлителей, совместных растворителей, таких как эфиры пропиленгликоля и жирных кислот (например, лаурат пропиленгликоля), смягчители и/или стабилизаторы, такие как антиоксиданты,

45 светостабилизаторы, акцепторы свободных радикалов или противомикробные агенты.

Лекарственная форма по изобретению может состоять из, или состоять по существу из твердой дисперсии, как описано выше. Однако в некоторых вариантах осуществления лекарственная форма содержит дополнительные эксципиенты и требует дополнительной



обработки твердой дисперсии. Например, твердая дисперсия может быть раздроблена в порошок и заполнена в оболочку капсулы или сформована или спрессована с образованием таблетки с дополнительными эксципиентами, которые могут обычно использоваться в таких лекарственных формах.

5 Таким образом, перорально доставляемые твердые лекарственные формы по изобретению включают, но не ограничены ими, капсулы, драже, гранулы, пилюли, порошки и таблетки. Эксципиенты, обычно используемые для составления таких лекарственных форм, включают инкапсулирующие материалы или добавки для  
10 составления, такие как ускорители абсорбции, антиоксиданты, связующие, буферы, средства покрытия, красители, разбавители, разрыхлители, эмульгаторы, экстендеры, наполнители, ароматизаторы, увлажнители, лубриканты, консерванты, пропелленты, высвобождающие средства, стерилизующие средства, подсластители, оживающие агенты и их смеси. Многие эксципиенты имеют в фармацевтической композиции две или более функций. Характеристика в рамках изобретения конкретного эксципиента  
15 как имеющего определенную функцию, например, разбавителя, разрыхлителя, связующего и т.д., не должно считаться ограничением этой функцией. Дальнейшая информация относительно эксципиентов может быть найдена в стандартных справочных работах, таких как Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed. (Kibbe, ed. (2000), Washington: American Pharmaceutical Association).

20 Подходящие разбавители иллюстративно включают, индивидуально или в комбинации, лактозу, включая безводную лактозу и моногидрат лактозы; лактит; мальтит; маннит; сорбит; ксилит; декстрозу и моногидрат декстрозы; фруктозу; сахарозу и разбавители на основе сахарозы, такие как прессуемый сахар, кондитерский сахар и сахарные сферы; мальтозу; инозитол; твердые частицы гидролизованного зерна;  
25 крахмалы (например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, крахмал тапиоки и т.д.), компоненты крахмала, такие как амилоза и декстраты, и модифицированные или обработанные крахмалы, такие как предварительно желатинированный крахмал; декстрины; целлюлозу, включая  
30 порошковую целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, окремненную микрокристаллическую целлюлозу, пищевого качества источники  $\alpha$ - и аморфной целлюлозы и порошковой целлюлозы, и ацетилцеллюлозу; соли кальция, включая карбонат кальция, трехосновный фосфат кальция, дикальций фосфат (например, дигидрат дикальций фосфата), одноосновный моногидрат сульфата кальция, сульфат кальция и зернистый тригидрат лактата кальция; карбонат магния; оксид магния;  
35 бентонит; каолин; хлорид натрия; и т.п. Такие разбавители, если они присутствуют, обычно составляют всего от приблизительно 1% до приблизительно 95%, например, от приблизительно 5% до приблизительно 50% или от приблизительно 10% до приблизительно 30%, от массы композиции. Выбранные разбавитель или разбавители предпочтительно показывают подходящие реологические свойства и, если желательны  
40 таблетки, прессуемость.

Микрокристаллическая целлюлоза и окремненная микрокристаллическая целлюлоза представляют собой особенно полезные разбавители и в случае необходимости используются в комбинации с водорастворимым разбавителем, таким как маннит. Иллюстративно, подходящее весовое отношение микрокристаллической целлюлозы  
45 или окремненной микрокристаллической целлюлозы к манниту составляет от приблизительно 10:1 до приблизительно 1:1, но отношения вне этого диапазона могут быть использованы при конкретных обстоятельствах.

Подходящие разрыхлители включают, индивидуально или в комбинации, крахмалы,

включая предварительно желатинированный крахмал и гликолят крахмала натрия; глины; силикат алюминия-магния; разрыхлители на основе целлюлозы, такие как порошковая целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, метилцеллюлоза, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, кармеллоза, кармеллоза кальция, кармеллоза натрия и кроскармеллоза натрия; альгинаты; повидон; кросповидон; полакрилин калия; камеди, такие как агар, гуар, смола рожкового дерева, караяя, пектин и трагаканты; коллоидный диоксид кремния; и т.п. Один или более разрыхлителей, если они присутствуют, обычно составляют всего от приблизительно 0,2% до приблизительно 30%, например, от приблизительно 0,5% до приблизительно 20% или от приблизительно 1% до приблизительно 10%, от массы композиции.

Гликолят крахмала натрия является особенно полезным разрыхлителем и обычно составляет всего от приблизительно 1% до приблизительно 20%, например, от приблизительно 2% до приблизительно 15% или от приблизительно 5% до приблизительно 10%, от массы композиции.

Связующие или адгезивы представляют собой полезные эксципиенты, особенно если композиция находится в форме таблетки. Такие связующие и адгезивы должны придавать достаточную когезию таблетлируемой смеси, чтобы позволить осуществить нормальные операции по обработке, такие как калибровка, смазка, прессование и упаковка, но все еще позволить таблетке разлагаться и композиции - абсорбироваться после проглатывания. Подходящие связующие и адгезивы включают, индивидуально или в комбинации, гуммиарабик; трагакант; глюкозу; полидекстрозу; крахмал, включая предварительно желатинированный крахмал; желатин; модифицированные целлюлозы, включая метилцеллюлозу, кармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и этилцеллюлозу; декстрины, включая мальтодекстрин; зеин; альгиновую кислоту и соли альгиновой кислоты, например, альгинат натрия; силикат алюминия-магния; бентонит; полиэтиленгликоль (ПЭГ); полиоксиэтилен; гуаровую смолу; полисахаридные кислоты; поливинилпирролидон (повидон или PVP), например, повидон К-15, К-30 и К-29/32; полиакриловые кислоты (карбомеры); полиметакрилаты; и т.п. Одно или более связующих и/или адгезивов, если они присутствуют, обычно составляют всего от приблизительно 0,5% до приблизительно 25%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 15% или от приблизительно 1,5% до приблизительно 10%, от массы композиции.

Повидон и гидроксипропилцеллюлоза, индивидуально или в комбинации, являются особенно полезными связующими для составов таблетки, и, если они присутствуют, обычно составляют от приблизительно 0,5% до приблизительно 15%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10% или от приблизительно 2% до приблизительно 8%, от массы композиции.

Смачивающие агенты могут быть добавлены к составу, если желательно, в добавление к компоненту поверхностно-активного вещества твердой дисперсии. Неограничивающие примеры поверхностно-активных веществ, которые могут использоваться в качестве смачивающих агентов, включают, индивидуально или в комбинации, четвертичные аммониевые основания, например, бензалконий хлорид, бензетоний хлорид и цетилпиридиний хлорид; натрий диоктилсульфосукцинат; алкилфениловые эфиры полиоксиэтилена, например, ноноксинол 9, ноноксинол 10 и октоксинол 9; полочсамеры (блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена); глицериды жирной кислоты полиоксиэтилена и масла, например, моно- и диглицериды каприловой/каприновой кислоты полиоксиэтилена (8), полиоксиэтиленовое (35) касторовое масло и

полиоксиэтиленовое (40) гидрированное касторовое масло; алкиловые эфиры полиоксиэтилена, например, ceteth-10, laureth-4, laureth-23, oleth-2, oleth-10, oleth-20, steareth-2, steareth-10, steareth-20, steareth-100 и цетостеариловый эфир полиоксиэтилена (20); эфиры жирной кислоты и полиоксиэтилена, например, полиоксиэтилен (20) стеарат, полиоксиэтилен (40) стеарат и полиоксиэтилен (100) стеарат; сложные эфиры сорбитана, например, сорбитан монолаурат, сорбитан моноолеат, сорбитан монопальмитат и сорбитан моностеарат; сложные эфиры полиоксиэтилена и сорбитана, например, полисорбат 20 и полисорбат 80; эфиры жирной кислоты и пропиленгликоля, например, лаурат пропиленгликоля; лаурилсульфат натрия; жирные кислоты и их соли, например, олеиновую кислоту, олеат натрия и олеат триэтаноламина; эфиры жирной кислоты и глицерила, например, глицерил моноолеат, глицерил моностеарат и глицерил пальмитостеарат;  $\alpha$ -токоферол полиэтиленгликоль (1000) сукцинат (TPGS); тилоксапол; и т.п. Одно или более смачивающих агентов, если они присутствуют, обычно составляют всего от приблизительно 0,1% до приблизительно 15%, например, от приблизительно 0,2% до приблизительно 10% или от приблизительно 0,5% до приблизительно 7%, от массы композиции, исключая поверхностно-активное вещество, присутствующее в твердой дисперсии.

Неионогенные поверхностно-активные вещества, более конкретно, полуксамеры, являются примерами смачивающих агентов, которые могут быть использованы в рамках изобретения. Иллюстративно, полуксамер, такой как Pluronic™ F127, если он присутствует, может составлять от приблизительно 0,1% до приблизительно 10%, например, от приблизительно 0,2% до приблизительно 7% или от приблизительно 0,5% до приблизительно 5%, от массы композиции, исключая поверхностно-активное вещество, присутствующее в твердой дисперсии.

Лубриканты уменьшают трение между таблетуемой смесью и таблетующим оборудованием в ходе прессования составов таблетки. Подходящие лубриканты включают, индивидуально или в комбинации, глицерил бегенат; стеариновую кислоту и ее соли, включая стеарат магния, кальция и натрия; гидрированные растительные масла; глицерил пальмитостеарат; тальк; воски; бензоат натрия; ацетат натрия; фумарат натрия; стеарилфумарат натрия; ПЭГ (например, ПЭГ 4000 и ПЭГ 6000); полуксамеры; поливиниловый спирт; олеат натрия; лаурилсульфат натрия; лаурилсульфат магния; и т.п. Один или более лубрикантов, если они присутствуют, обычно составляют всего от приблизительно 0,05% до приблизительно 10%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 5% или от приблизительно 0,2% до приблизительно 2%, от массы композиции. Стеарилфумарат натрия является особенно предпочтительным лубрикантом.

Антиадгезивы уменьшают прилипание состава таблетки к поверхностям оборудования. Подходящие антиадгезивы включают, индивидуально или в комбинации, тальк, коллоидный диоксид кремния, крахмал, DL-лейцин, лаурилсульфат натрия и стеарат металла. Один или более антиадгезивов, если они присутствуют, обычно составляют всего от приблизительно 0,05% до приблизительно 10%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 7% или от приблизительно 0,2% до приблизительно 5%, от массы композиции. Коллоидный диоксид кремния является особенно предпочтительным антиадгезивом.

Глиданты улучшают реологические свойства и уменьшают статическое электричество в таблетуемой смеси. Подходящие глиданты включают, индивидуально или в комбинации, коллоидный диоксид кремния, крахмал, порошковую целлюлозу, лаурилсульфат натрия, трисиликат магния и стеараты металла. Один или более

глицерин, если они присутствуют, обычно составляют всего от приблизительно 0,05% до приблизительно 10%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 7% или от приблизительно 0,2% до приблизительно 5%, от массы композиции, исключая глицерин, присутствующий в твердой дисперсии. Коллоидный диоксид кремния является особенно предпочтительным глицерин.

Другие эксципиенты такие как буферные агенты, стабилизаторы, антиоксиданты, противомикробные агенты, красители, ароматизаторы и подсластители, известны в области фармации и могут использоваться в композициях согласно настоящему изобретению. Таблетки могут не иметь покрытия или могут включать сердцевину, покрытую, например, нефункциональной пленкой модифицирующей высвобождение или энтеросолюбильного покрытия. Капсулы могут иметь твердую или мягкую оболочку, включающую, например, желатин (в форме твердых желатиновых капсул или мягких эластичных желатиновых капсул), крахмал, каррагенан и/или НРМС, в случае необходимости вместе с одним или более смягчителями.

#### Е. Способ получения

Как указано выше, твердая дисперсия согласно настоящему изобретению может быть получена способом, включающим экструзию из расплава. Соответственно, твердый дисперсионный продукт представляет собой процессированную из расплава отвержденную смесь. Процесс экструзии из расплава включает стадии получения гомогенного расплава активного ингредиента или комбинации активных ингредиентов, фармацевтически приемлемого полимера и оживающих агентов и охлаждения расплава до его отверждения. "Плавление" относится к переходу от твердого до жидкого состояния (или альтернативно от твердого до размягченного или высокоэластического состояния), такому, что становится возможным для одного компонента гомогенно смешаться с другим или влиться в него. Как правило, один компонент плавится, а другие компоненты растворяются в расплаве, таким образом образуя раствор. В соответствии с настоящим раскрытием, плавление обычно включает нагревание выше температуры размягчения фармацевтически приемлемого полимера. Получение расплава может осуществляться различными путями. Смешивание компонентов может иметь место до, в течение или после формирования расплава. Например, компоненты могут быть сначала смешаны и затем расплавлены или одновременно смешаны и расплавлены. Обычно расплав гомогенизируют, чтобы эффективно диспергировать активные ингредиенты. Кроме того, может быть удобным сначала расплавить фармацевтически приемлемый полимер и затем смешать и гомогенизировать активные ингредиенты.

На первой стадии этого способа по меньшей мере три компонента подвергают повышенной температуре, чтобы получить экструдированную смесь: соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль; по меньшей мере один фармацевтически приемлемый водорастворимый полимерный носитель; и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество. Другие компоненты могут в случае необходимости быть включены на этой стадии, например, один или более дополнительных активных ингредиентов и/или один или более дополнительных эксципиентов, например, глицерин.

Компоненты могут быть смешаны вместе до, в течение или после плавления или смягчения полимерного носителя. В одном варианте осуществления компоненты сначала смешивают и затем подвергают повышенной температуре, сформировать экструдированную смесь. В другом варианте осуществления компоненты смешивают при повышенной температуре, чтобы сформировать экструдированную смесь. В еще одном варианте осуществления полимерный носитель сначала расплавляют или размягчают,

в случае необходимости с компонентом поверхностно-активного вещества, и соединение Формулы I или его соль затем добавляют к полученному расплаву. В еще одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество добавляют к расплаву полимера/API. Согласно всем этим вариантам осуществления предпочтительно полностью смешать расплав при повышенной температуре, чтобы обеспечить гомогенное диспергирование или растворение активного ингредиента в частично или полностью расплавленной матрице. В одном варианте осуществления полимерный носитель, поверхностно-активное вещество и в случае необходимости глидант смешивают сначала в предварительную смесь. Затем добавляют API, и смесь перемешивают, чтобы достичь достаточно гомогенной смеси.

Плавление и смешивание имеют место в приборе, обычно используемом с этой целью. Особенно подходящими являются экструдеры или мешалки. Подходящие экструдеры включают одношнековые экструдеры, экструдеры с перекрестными шнеками и многошнековые экструдеры, например, двухшнековые экструдеры, в которых шнеки могут вращаться в одном направлении или в противоположных направлениях, и могут быть оборудованы смешивающими дисками или другими шнековыми элементами для смешивания или диспергирования компонентов расплава. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления одношнековый экструдер может использоваться для мелкомасштабного (например, стендового) и крупномасштабного (коммерческого) получения экструдатов.

Повышенная температура, достигаемая в течение этой части процесса, может предпочтительно составлять от приблизительно 70°C до приблизительно 250°C, от предпочтительно 80°C до приблизительно 250°C, например, от приблизительно 80°C до приблизительно 180°C, от приблизительно 100°C до приблизительно 180°C, или от приблизительно 90°C до приблизительно 160°C, или от приблизительно 120°C до приблизительно 160°C. Иллюстративно температуру в конце загрузки экструдера поддерживают при относительно умеренной температуре, например, от приблизительно 80°C до приблизительно 120°C, от приблизительно 80°C до приблизительно 110°C или от приблизительно 90°C до приблизительно 100°C; в средней части экструдера при более высокой температуре, например, от приблизительно 130°C до приблизительно 180°C или от приблизительно 140°C до приблизительно 160°C; и около экструзионной головки при несколько более низкой температуре, например, от приблизительно 110°C до приблизительно 160°C или от приблизительно 120°C до приблизительно 150°C. Следует понимать, что подходящие рабочие температуры определяются частично видом экструдера и конфигурацией элементов в пределах используемого экструдера. Часть энергии для плавления, смешивания и растворения компонентов в экструдере можно обеспечить нагревательными элементами. Однако трение и сдвигание материала в экструдере могут также передать смеси реальное количество тепловой энергии и помочь в формировании гомогенного расплава компонентов.

Другие параметры процесса, такие как скорость вращения шнеков и скорость подачи, будут зависеть от специфической композиции и используемого оборудования и могут легко быть оптимизированы специалистом в данной области техники без дополнительного экспериментирования.

API, такой как соединение Формулы I или его соль, может быть добавлен как твердый порошок или в растворе или дисперсии в подходящем жидком растворителе, таком как спирт или алифатический углеводород, или сложный эфир, или жидкий диоксид углерода. Такой растворитель удаляют, например, выпаривают, при получении расплава.

Экструдат, выходящий из экструзионной головки, является полутвердым, например,

пастообразным или вязким по текстуре. Перед охлаждением до температуры окружающей среды, экструдат, если желательно, может быть составлен в любую желаемую форму, например, при помощи катка с двумя валками встречного вращения, имеющими взаимно соответствующие углубления на их поверхности. Обычно такая  
5 процедура приводит "к чечевицам" (малые линзообразные таблетки). Если валки не имеют углублений их на поверхностях, могут быть получены пленки. В одном варианте осуществления экструдат подается непосредственно от экструзионного оборудования на каток. Альтернативно, экструдат может отливаться в желаемую форму литьем под давлением или просто разрезаться на куски либо перед отверждением (горячая резка),  
10 либо после отверждения (холодная резка).

В варианте вышеописанного процесса можно сформировать пену, если экструдат содержит пропеллент, такой как газ, например, диоксид углерода, или летучее соединение, например, углеводород с низкой молекулярной массой, или соединение, которое может термически разлагаться с высвобождением газа. Пропеллент растворяют  
15 в экструдате в условиях относительно высокого давления в экструдере, и, когда экструдат выходит из фильеры, внезапное уменьшение давления заставляет пропеллент выходить из раствора и испаряться, приводя к формированию пены.

Согласно эмпирическим результатам, полученным до настоящего времени, наблюдалось, что на простоту манипулирования и качество экструдатов можно влиять  
20 и улучшать их выбором матричного полимера и поверхностно-активного вещества, а также процента API (то есть, загрузки лекарственного средства) в экструдированной смеси. В общем, максимальная загрузка лекарственного средства в желательно прозрачном гомогенном экструдате может быть улучшена через выбор полимера и поверхностно-активного вещества в экструдированной смеси и выборе концентраций  
25 API, полимера и поверхностно-активного вещества в экструдированной смеси. В некоторых вариантах осуществления изобретения коповидон (Поливинилпирролидон VA64) или Soluplus используется как полимерный носитель в концентрации, например, от приблизительно 70% до приблизительно 90%, от приблизительно 75% до приблизительно 84% или приблизительно от 78% до 82%. В этих или других вариантах осуществления изобретения поверхностно-активное вещество (например, Витамин Е TPGS, Tween20, Tween80, полуксамер F68NF, Span 20, Sucroester WP15, Лаурогликоль FCC, SDS или ПЭГ  
30 400) может использоваться в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 15%, предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 12%, наиболее предпочтительно от приблизительно 6% до приблизительно 9%. В этих или других  
35 предпочтительных вариантах осуществления содержание API в экструдированной смеси может составлять от приблизительно 1% до приблизительно 25%, предпочтительно приблизительно от 5% до 20%, наиболее предпочтительно от приблизительно 10% до приблизительно 15%. В случае необходимости глидант (например, Аэросил) может также быть включен в экструдированную смесь в количестве от приблизительно 0% до  
40 приблизительно 3%, предпочтительно от приблизительно 0,5% до приблизительно 1,5%.

В этом отношении следует отметить, что в одном или более вариантах осуществления может быть желательно контролировать отношение вес.% двух или более компонентов (например, API и поверхностно-активного вещества) экструдированной смеси, чтобы,  
45 например, оптимизировать способность к переработке смеси (например, оптимизировать физические свойства смеси в производственных целях, такие как разложение, температура стеклования ( $T_g$ ), время высвобождения и т.д.). Таким образом, эти отношения могут варьировать в зависимости, например, от режима процесса и/или компонентов, используемых в экструдированной смеси. Однако в различных примерах

вариантов осуществления отношение вес.%, например, API к поверхностно-активному веществу может составлять от приблизительно 15:1 до приблизительно 1:15, от приблизительно 10:1 до приблизительно 1:10, от приблизительно 5:1 до приблизительно 1:5, от приблизительно 4:1 до приблизительно 1:4 или от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:2 (например, приблизительно 2:1, приблизительно 1,5:1, приблизительно 1:1, приблизительно 1,5 или приблизительно 1:2). В этом отношении следует также отметить, что, в этих или других вариантах осуществления, два или более API (например, два или более соединений, подпадающих под Формулу I, или, альтернативно, соединение, подпадающее под Формулу I и другое соединение или активное средство, такое как другое химиотерапевтическое соединение, раскрытое здесь в другом месте), может использоваться в экструдруемой смеси (при условии, что, например, соединения являются достаточно стабильными в условиях обработки, и наблюдается немного или не наблюдается взаимодействий между соединениями, которые привели бы к химической неустойчивости соединений).

В этом отношении также следует отметить, что отбор или выбор полимерного носителя могут воздействовать на различные рабочие свойства полученного экструдата (или композиции). Например, в некоторых случаях наблюдалось, что при увеличении загрузки лекарственного средства относительно количества полимерного носителя, скорость высвобождения замедлялась. Однако также наблюдалось, что скорость высвобождения может варьировать, по меньшей мере в некоторых случаях, от одного полимерного носителя к другому; например, наблюдалось, что скорость высвобождения при использовании Soluplus была медленнее, чем когда использовались сопоставимые коповидоновые полимерные носители. Эмпирические результаты, полученные до настоящего времени, также позволяют предположить, что скорость высвобождения, а также ее вариации, по меньшей мере в некоторых случаях, являются независимыми от используемого поверхностно-активного вещества (например, полоксамера, Tween80, солютола, кремофора и т.д.); например, наблюдалось, что количество поверхностно-активного вещества (например, полоксамера) оказывает слабое воздействие или не оказывает воздействия на скорость высвобождения при использовании с Soluplus (индивидуально или в комбинации с коповидоновым полимерным носителем). Вне какой бы то ни было специфической теории, в целом считается, что это может быть следствием, по меньшей мере частично, Soluplus, действующего также как поверхностно-активное вещество. Эмпирические результаты, полученные до настоящего времени, позволяют также предположить, что различия в скорости высвобождения наблюдаются также тогда, когда используются смеси полимерных носителей; например, наблюдалось, что смесь равных частей Soluplus и коповидонового полимерного носителя приводит к скорости высвобождения, которая ниже, чем скорость высвобождения, наблюдаемая при использовании только Soluplus. Кроме того, наблюдалось, что, при увеличении количества коповидонового полимерного носителя в этой смеси, скорость высвобождения снижается.

Биодоступность твердой дисперсии, полученной экструзией из расплава, может быть оценена исследованиями диспергируемости. Скорость высвобождения API из экструдатов может быть измерена в образцах после распределения экструдатов в кислой среде (например, 0,1н. HCl) при приблизительно физиологической температуре (например, 37°C) для моделирования высвобождения лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте у человека. Вообще, эмпирические результаты, полученные до настоящего времени, показали, что составы с более высокой загрузкой лекарственного средства имеют более низкую скорость высвобождения API. Также наблюдается, что,

хотя более высокий уровень поверхностно-активного вещества приводит к более высокой скорости высвобождения API, избыточное поверхностно-активное вещество может осложнить манипулируемость экструдатов.

После охлаждения до температуры окружающей среды, полученная экструзией расплава твердая дисперсия может быть сохранена до использования или дальнейшей обработки. Было определено, например, дифференциальной сканирующей калориметрией (DSC), что экструдаты, полученные способом согласно настоящему изобретению, в целом представляют собой монофазные системы, в которых риск разделения фаз является незначительным даже при большой продолжительности хранения. Если желательно, твердая дисперсия может размалываться или растираться с образованием гранул, подходящих для заполнения в капсулы или для литья под давлением, или прессования с образованием таблетки, с дополнительными эксципиентами, которые могут традиционно использоваться в таких лекарственных формах, например, перечисленными выше.

В одном варианте осуществления, размалывающий прибор (например, Quadro U5 Comil), оборудованный ситами, имеющими различные размеры отверстия (в диапазоне 100-1000 мкм) может использоваться для размалывания экструдатов. Распределение размеров частиц, получаемых размалыванием, остается в основном постоянным в течение процесса размалывания и значительно не меняется в зависимости от количества загрузки (например, от приблизительно 100 г до приблизительно 45 кг) экструдатов. Размолотый экструдат может быть далее смешан с наполнителем (например, дикальций фосфатом (DCP) или кроскармеллозой натрия) или лубрикантом (например, стеарилфумаратом натрия). Таблетуемость, характеризующаяся прочностью при растяжении как функцией давления уплотнения, может быть оценена на устройстве, моделирующем таблетирование (например, Presster, Metropolitan Computing Corporation). В целом, составы, полученные из прозрачных экструдатов, обычно показывают лучшую таблетуемость, чем полученные из мутных экструдатов. Далее, добавление DCP или других наполнителей и уменьшение размера частиц (определяемого размерами отверстий сита Comil), а также увеличение содержания влаги в размолотом экструдате, все, улучшают таблетирование.

Биодоступность таблеток, полученных из размолотых экструдатов, может быть оценена исследованиями растворения *in vitro* с использованием, например, прибора USP тип 2. В предпочтительных вариантах осуществления наблюдалось, что от приблизительно 90% до приблизительно 100% API могут быть высвобождены из таблеток по 50 мг в течение 6-8 часов. Подобные результаты могут быть получены с использованием либо фосфатного буфера, либо 0,01н. HCl. На основании эмпирических результатов, полученных до настоящего времени, скорость растворения, по-видимому, не зависит от размеров частиц размолотых экструдатов перед прессованием и содержания влаги в таблетках и только немного снижается при добавлении DCP. Это, по-видимому, поддерживает механизм высвобождения лекарственного средства на основе эрозии в таблетках, причем скорость растворения, по-видимому, зависит от композиции таблетки.

#### Г. Лекарственные формы и режим

Термины "подлежащий пероральной доставке", "пероральное введение" и "перорально вводимый" здесь относятся к введению пациенту *per os* (p.o.), то есть, введению, при котором композицию немедленно проглатывают, например, при помощи подходящего объема воды или другой пригодной для питья жидкости. "Пероральное введение" отличают здесь от интраорального введения, например, подъязычного или



щечного введения или топического введения в интраоральные ткани, такие как периодонтальные ткани, которое не включает немедленное проглатывание композиции.

Активная форма ингредиента (например, родительское соединение или его соль), полимерный носитель(-и), поверхностно-активное вещество(-а) и другие дополнительные ингредиенты должны быть выбраны, и относительные количества этих компонентов должны использоваться так, чтобы получить твердую дисперсию или лекарственную форму, имеющую приемлемые показатели биоабсорбции при пероральном введении. Такая биоабсорбция может быть доказана, например, фармакокинетическим (РК) профилем твердой дисперсии или лекарственной формы, более конкретно  $C_{\max}$  или  $AUC$ , например,  $AUC_{0-24}$  или  $AUC_{0-\infty}$  в специфической дозе или в диапазоне доз. Иллюстративно, биодоступность может выражаться как процент, например, с использованием параметра  $F$ , который вычисляет  $AUC$  для пероральной доставки тестируемой композиции как процент от  $AUC$  для внутривенного (i.v.) использования лекарственного средства в подходящем растворителе, принимая во внимание любое различие между пероральной и в/в дозами.

Биодоступность может быть определена исследованиями РК у человека или на любых подходящих моделях. Для настоящих целей модель на собаках является в целом подходящей. В различных иллюстративных вариантах осуществления композиции по изобретению демонстрируют пероральную биодоступность по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25% или по меньшей мере приблизительно 30%, до или более приблизительно 50%, в модели на собаках, при введении в качестве единственной дозы от приблизительно 2,5 до приблизительно 10 мг/кг животным натошак или нет.

Композиции, охваченные настоящим изобретением, включая композиции, описываемые здесь в целом или в частных вариантах, являются пригодными для пероральной доставки лекарственного средства, которое является соединением Формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, пациенту. Соответственно, способ доставки такого лекарственного средства пациенту по изобретению включает пероральное введение композиции, как описано выше.

Пациент может быть человеком или не человеком (например, сельскохозяйственным животным, животным зоопарка, рабочим животным или животным-компаньоном, или лабораторным животным, используемым как модель), но в важном варианте осуществления пациент представляет собой человека, которому требуется лекарственное средство, например, для лечения заболевания, характеризующегося апоптотической дисфункцией и/или суперэкспрессией антиапоптотического семейства белков Bcl-2. Человек-пациент может быть мужского или женского пола и любого возраста. Пациент обычно представляет собой взрослого, но способ по изобретению может быть использован для лечения рака детей, такого как лейкоз, например, острый лимфоцитарный лейкоз, у педиатрического пациента.

Композицию обычно вводят в количестве, обеспечивающем терапевтически эффективную суточную дозу лекарственного средства. Термин "суточная доза" здесь означает количество лекарственного средства, вводимое в сутки, независимо от частоты введения. Например, если пациент получает разовую дозу 150 мг два раза в сутки, суточная доза составляет 300 мг. Использование термина "суточная доза" не подразумевает, что указанное количество дозировки обязательно вводят один раз в сутки. Однако в частном варианте осуществления частота введения составляет один раз в сутки (q.d.), и суточная доза и разовая доза в этом варианте осуществления совпадают.

То, что составляет терапевтически эффективную дозу, зависит от конкретного соединения, пациента (включая вид и массу тела пациента), заболевания (например, специфический тип рака), подлежащего лечению, стадии и/или серьезности заболевания, переносимости соединения для индивидуального пациента, того, вводят ли соединение в рамках монотерапии или в комбинации с одним или более другими лекарственными средствами, например, другими химиотерапевтическими средствами для лечения рака, и других факторов. Таким образом, суточная доза может варьировать в широких пределах, например, от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг. Большие или меньшие суточные дозы могут быть подходящими в определенных ситуациях. Следует понимать, что декламация “терапевтически эффективной” дозы здесь не обязательно требует, чтобы лекарственное средство было терапевтически эффективно, если вводят только единственную такую дозу; обычно терапевтическая эффективность зависит от композиции, вводимой неоднократно согласно режиму, включающему подходящую частоту и продолжительность введения. В значительной степени предпочтительно, что, в то время как выбранная суточная доза достаточна, чтобы обеспечить выгоду в терминах лечения рака, она не должна быть достаточной для того, чтобы вызвать неблагоприятный побочный эффект в недопустимой или непереносимой степени. Подходящая терапевтически эффективная доза может быть выбрана врачом обычной квалификации без дополнительного экспериментирования, на основании приведенного здесь раскрытия и уровня техники, процитированного здесь, принимая во внимание такие факторы, как упомянутые выше. Врач может, например, начать лечить ракового пациента в курсе терапии с относительно низкой суточной дозой и титровать дозу вверх в течение дней или недель, уменьшая риск неблагоприятных побочных эффектов.

Иллюстративно, подходящие дозы соединения Формулы I обычно составляют от приблизительно 25 до приблизительно 1000 мг/сутки, более предпочтительно от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг/сутки или от приблизительно 200 до приблизительно 400 мг/сутки, например, приблизительно 50, приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450 или приблизительно 500 мг/сутки, вводимые в среднем интервале дозировки от приблизительно 3 часов до приблизительно 7 дней, например, от приблизительно 8 часов до приблизительно 3 дней, или от приблизительно 12 часов до приблизительно 2 дней. В большинстве случаев некогда ежедневный (q.d.) режим введения является подходящим.

“Средний интервал дозировки” здесь определяют как промежуток времени, например, один день или одна неделя, разделенный на число разовых доз, вводимых в течение этого промежутка времени. Например, если лекарственное средство вводят три раза в день, около 8:00, около полудня и около 18:00, средний интервал дозировки составляет 8 часов (24-часовой отрезок времени, разделенный на 3). Если лекарственное средство составлено как отдельная лекарственная форма, такая как таблетка или капсула, множество (например, от 2 до приблизительно 10) лекарственных форм, вводимых за один раз, считают разовой дозой для определения среднего интервала дозировки.

Если композиция находится в форме капсулы, от одной до небольшого числа капсул можно проглатывать целиком, обычно при помощи воды или другой питьевой жидкости, чтобы помочь процессу глотания. Подходящие материалы оболочки капсулы включают, без ограничения, желатин (в форме твердых желатиновых капсул или мягких эластичных желатиновых капсул), крахмал, каррагенан и НРМС.

Введение может быть с пищей или без пищи, то есть, в условиях неограниченного доступа к пище или при ограничении пищи. В целом предпочтительно вводить

композиции по изобретению пациенту не натошак.

#### G. Монотерапии и комбинированные терапии

Композиции по изобретению являются подходящими для использования в монотерапии или в комбинированной терапии, например, с другими

5 химиотерапевтическими средствами или с ионизирующим облучением. Специфическое преимущество настоящего изобретения состоит в том, что оно делает возможным пероральное введение один раз в сутки, режим, который является удобным для пациента, который получает лечение другими перорально вводимыми лекарственными средствами, вводимыми в режиме один раз в сутки. Пероральное введение легко осуществляется

10 самим пациентом или с помощью лица, оказывающего пациенту помощь на дому; это также удобный путь введения для пациентов в стационаре или специальном учреждении.

Комбинированные терапии иллюстративно включают введение композиции согласно настоящему изобретению вместе с одним или более средствами, выбранными из бортезомиба, карбаплатина, цисплатина, циклофосфамида, дакарбазина, дексаметазона,

15 доцетаксела, доксорубицина, этопозида, флударабина, иринотекана, паклитаксела, рапамицина, ритуксимаба, винкристина и т.п., например, с политерапией, такой как СНОР (циклофосфамид + доксорубицин + винкристин + преднизон), RCVP (ритуксимаб + циклофосфамид + винкристин + преднизон), R-СНОР (ритуксимаб + СНОР) или DA-ЕРОСН-R (отрегулированная доза этопозида, преднизона, винкристина,

20 циклофосфамида, доксорубицина и ритуксимаба).

Композиция по изобретению может вводиться в комбинированной терапии с одним или более терапевтическими средствами, которые включают, но не ограничены ими, алкилирующие агенты, ингибиторы ангиогенеза, антитела, антиметаболиты, антимитотические агенты, антипролиферативные агенты, противовирусные средства,

25 ингибиторы киназы Auroга, другие индуцирующие апоптоз средства (например, ингибиторы Bcl-xL, Bcl-w и Bfl-1), активаторы пути рецептора смерти, ингибиторы киназы Bcr-Abl, антитела BiTE (активатор биспецифических Т-клеток), конъюгаты антитела с лекарственным средством, модификаторы биологического ответа, ингибиторы циклинзависимой киназы (CDK), ингибиторы клеточного цикла, ингибиторы

30 циклооксигеназы-2 (COX-2), двойной вариабельный домен-связывающие белки (DVD), ингибиторы рецептора человеческого рецептора эпидермального фактора роста 2 (ErbB2 или HER/2neu), ингибиторы фактора роста, ингибиторы белка теплового шока (HSP)-90, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), гормональные терапии, иммунологические средства, ингибиторы белков апоптоза (IAP), встраивающиеся

35 антибиотики, ингибиторы киназы, ингибиторы кинезина, ингибиторы JAK2, ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), микроРНК, ингибиторы митоген-активируемой внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (MEK), многовалентные связывающие белки, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), ингибиторы полиАДФ (аденозин дифосфат)-рибозаполимеразы (PARP),

40 платиновые химиотерапевтические средства, ингибиторы поло-подобной киназы (Plk), ингибиторы фосфоинозитид-3 киназы (PI3K), ингибиторы протеосомы, аналоги пурина, аналоги пиримидина, ингибиторы рецептора тирозинкиназы, ретиноиды, дельтоиды, алкалоиды растений, малые ингибирующие рибонуклеиновые кислоты (siРНК), ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы убиквитин-лигазы и т.п.

45 Антитела BiTE представляют собой биспецифические антитела, которые направляют Т-клетки к атаке на раковые клетки, одновременно связывая эти две клетки. Т-клетка затем атакует целевую раковую клетку. Примеры антител BiTE включают, но не ограничены ими, адекватумумаб (Micromet MT201), блинатумомаб (Micromet MT103) и

т.п. Без ограничения какой-либо теорией, одним из механизмов, которыми Т-клетки вызывают апоптоз целевой раковой клетки, является экзоцитоз цитолитических гранулярных компонентов, которые включают перфорин и гранзим В. В этом отношении показано, что V $\beta$ 1-2 уменьшает индукцию апоптоза, вызываемого как перфорином, так и гранзимом В. Эти данные позволяют предположить, что ингибирование V $\beta$ 1-2 может усилить цитотоксические эффекты, проявляемые Т-клетками, когда они нацелены на раковые клетки (Sutton et al. (1997) *J. Immunol.* 158:5783-5790).

siРНК представляют собой молекулы, имеющие эндогенные основы РНК или химически модифицированные нуклеотиды. Модификации не разрушают клеточную активность, а скорее придают увеличенную стабильность и/или увеличенный клеточный потенциал. Примеры химических модификаций включают фосфоротиоатные группы, 2'-дезоксинуклеотид, 2'-ОСН<sub>3</sub>-содержащий рибонуклеотид, 2'-F-рибонуклеотиды, 2'-метоксиэтилрибонуклеотид, их комбинации и т.п. siРНК могут иметь варьирующие длину (например, 10-200 п.н.) и структуру (например, шпильки, одинарная/двойная спираль, петли, разрывы/бреши, несовпадения) и подвергаются процессингу в клетках, чтобы обеспечить активное заглушение генов. Двухспиральная siРНК (dsРНК) может иметь одно и то же число нуклеотидов на каждой цепи (тупоконечные концы) или асимметричные концы (липкие концы). Липкий конец из 1-2 нуклеотидов может присутствовать на смысловой и/или антисмысловой цепи, а также находиться на 5'- и/или 3'-концах данной цепи. Например, показано, что siРНК, нацеливающие Mcl-1, усиливают активность АВТ-263 или АВТ-737 на различных линиях опухолевых клеток (Tse et al. (2008) *Cancer Res.* 68:3421-3428 и цитируемые там ссылки).

Многовалентные связывающие белки представляют собой связывающие белки, включающие два или более антигенсвязывающих участков. Многовалентные связывающие белки проектируют таким образом, чтобы они имели три или более антигенсвязывающих участков, и в целом они представляют собой не встречающиеся в природе антитела. Термин "мультиспецифический связывающий белок" означает связывающий белок, способный к связыванию двух или более связанных или несвязанных мишеней. Двойной переменной домен (DVD)-связывающие белки представляют собой белки, связывающие четырехвалентные или многовалентные связывающие белки, включающие два или более антигенсвязывающих участков. Такие DVD могут быть моноспецифическими (то есть, способными к связыванию одного антигена) или мультиспецифическими (то есть, способными к связыванию двух или более антигенов). DVD-связывающие белки, включающие два полипептида DVD тяжелой цепи и два полипептида DVD легкой цепи, упоминается как DVD Ig. Каждая половина DVD Ig включает полипептид DVD тяжелой цепи, полипептид DVD легкой цепи и два антигенсвязывающих участка. Каждый связывающий участок включает варибельный домен тяжелой цепи и варибельный домен легкой цепи с в общей сложности 6 CDR, участвующими в связывании антигена через антигенсвязывающий участок.

Алкилирующие агенты включают алтретамин, AMD-473, AP 5280, апазиквон, бендамустин, бросталлицин, бусульфид, карбоксон, кармустин (BCNU), хлорамбуцил, Cloretazine<sup>TM</sup> (ларомустин, VNP 40101M), циклофосфамид, дакарбазин, эстромустин, фотемустин, глупосфамид, ифосфамид, KW-2170, ломустин (CCNU), мафосфамид, мелфалан, митобронитол, митолактол, нимустин, N-оксид азотистого иприта, ранимустин, темозоломид, тиотепа, треоосульфид, трофосфамид и т.п.

Ингибиторы ангиогенеза включают ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), ингибиторы эндотелиально-специфической рецепторной тирозин-киназы (Tie-2), ингибиторы рецептора фактора роста инсулина 2 (IGFR-2), ингибиторы

матричной металлопротеиназы-2 (ММР-2), ингибиторы матричной металлопротеиназы-9 (ММР-9), ингибиторы рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), аналоги тромбоспондина, ингибиторы рецептора тирозин-киназы фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR) и т.п.

5 Антиметаболиты включают Alimta™ (пеметрексед двунариевый, LY231514, МТА), 5-азацитидин, Xeloda™ (капецитабин), кармофур, Leustat™ (кладрибин), клофарабин, цитарабин, цитарабин оксфосфат, 2-окси-6-аминопиримидин арабинозид, децитабин, дефероксамин, доксифлуридин, эфлорнитин, EICAR (5-этинил-1-β-D-рибофуранозилимидазол-4-карбоксамид), эноцитабин, этенилцитидин, флударабин, 5-фтороурацил (5-FU) индивидуально или в комбинации с лейковорином, Gemzar™ (гемцитабин), гидроксимочевину, Alkeran™ (мелфалан), меркаптопурин, 6-меркаптопурин рибозид, метотрексат, микофеноловую кислоту, неларабин, нолатрексед, оксфосфат, пелитрексол, пентостатин, ралтитрексед, рибавирин, S-1, триапин, триметрексед, TS-1, тиазофуридин, тегафур, видарабин, UFT и т.п.

15 Противовирусные средства включают ритонавир, гидроксихлорохин и т.п.

Ингибиторы киназы Aurora включают АВТ-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, ингибиторы Aurora А-специфической киназы, ингибиторы Aurora В-специфической киназы, ингибиторы киназы пан-Aurora и т.п.

Ингибиторы белка семейства Bcl-2, отличные от соединений Формулы I, описанных здесь, включают АТ-101 ((-)госсипол), Genasense™ Bcl-2-нацеливающий антисмысловый олигонуклеотид (G3139 или облимерсен), IPI-194, IPI-565, АВТ-737, АВТ-263, GX-070 (обатоклакс) и т.п.

Ингибиторы киназы Bcr-Abl включают дасатиниб (BMS-354825), Gleevec™ (иматиниб) и т.п.

25 Ингибиторы CDK включают AZD-5438, ВМI-1040, BMS-387032, CVT-2584, флавопиридол, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PNA-690509, селициклиб (CYC-202 или R-росковитин), ZK-304709 и т.п.

Ингибиторы COX-2 включают АВТ-963, Arcoxia™ (эторикоксиб), Vextra™ (вальдекоксиб), BMS-347070, Celebrex™ (целекоксиб), COX-189 (лумиракоксиб), СТ-3, Deramaхх™ (деракоксиб), JTE-522, 4-метил-2-(3,4-диметилфенил)-1-(4-сульфамойлфенил)-1Н-пиррол, МК-663 (эторикоксиб), NS-398, парекоксиб, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, Vioxx™ (рофекоксиб) и т.п.

Ингибиторы EGFR включают АВХ-EGF, анти-EGFR иммунолипосомы, EGF-вакцину, EMD-7200, Erbitux™ (цетуксимаб), HR3, антитела IgA, Iressa™ (гефитиниб), Tarceva™ (эрлотиниб или OSI-774), TP-38, белок слияния EGFR, Tykerb™ (лапатиниб) и т.п.

Ингибиторы рецептора ErbB2 включают CP-724714, CI-1033 (канертиниб), Herceptin™ (трастузумаб), Tykerb™ (лапатиниб), Omnitarg™ (2C4, петузумаб), TAK-165, GW-572016 (ионафамиб), GW-282974, ЕКВ-569, PI-166, dHER2 (HER2 вакцина), APC-8024 (HER2 вакцина), анти-HER/2neu биспецифическое антитело, B7.her2IgG3, AS HER2 трифункциональные биспецифические антитела, mAB AR-209, mAB 2B-1 и т.п.

Ингибиторы гистондеацетилазы включают депсипептид, LAQ-824, MS-275, трапоксин, субероиланилидгидроксамовую кислоту (SAHA), TSA, вальпроевую кислоту и т.п.

Ингибиторы HSP-90 включают 17AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, гелданамицин, IPI-504, KOS-953, Mucograb™ (человеческое рекомбинантное антитело к HSP-90), nab-17AAG, NCS-683664, PU24FC1, PU-3, радицикол, SNX-2112, STA-9090, VER-49009 и т.п.

Ингибиторы белков апоптоза включают HGS-1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 и т.п.

Конъюгаты антитела с лекарственным средством включают анти-CD22-МС-ММАF, анти-CD22-МС-ММАЕ, анти-CD22-МСС-DM1, CR-011-vcММАЕ, PSMA-ADC, МЕДИ-547, SGN-19A, SGN-35, SGN-75 и т.п.

Активаторы пути рецептора смерти включают TRAIL и антитела или другие агенты, которые нацеливают TRAIL или рецепторы смерти (например, DR4 и DR5), такие как апомаб, конатумумаб, ETR2-ST01, GDC0145 (лексатумумаб), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762, трастузумаб и т.п.

Ингибиторы кинезина включают ингибиторы Eg5, такие как AZD-4877 и ARRY-520, ингибиторы CENPE, такие как GSK-923295A, и т.п.

Ингибиторы JAK2 включают CEP-701 (лезауртиниб), XL019, INCB-018424 и т.п.

Ингибиторы MEK включают ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 и т.п.

Ингибиторы mTOR включают AP-23573, CCI-779, эверолимус, RAD-001, рапамицин, темсиролимус, АТФ-конкурентные ингибиторы TORC1/TORC2, включая PI-103, PP242, PP30 и торин 1 и т.п.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства включают Amigesic™ (салсалат), Dolobid™ (дифлунисал), Motrin™ (ибупрофен), Orudis™ (кетопрофен), Relafen™ (набуметон), Feldene™ (пироксикам), ибупрофен крем, Aleve™ и Naprosyn™ (напроксен), Voltaren™ (диклофенак), Indocin™ (индометацин), Clinoril™ (сулиндак), Tolectin™ (толметин), Lodine™ (этодолак), Toradol™ (кеторолак), Daypro™ (оксапрозин) и т.п.

Ингибиторы PDGFR включают CP-673451, CP-868596 и т.п.

Платиновые химиотерапевтические средства включает цисплатин, Eloxatin™ (оксалиплатин), эптаплатин, лобаплатин, недаплатин, Paraplatin™ (карбоплатин), пикоплатин, сатраплатин и т.п.

Ингибиторы поло-подобной киназы включают BI-2536 и т.п.

Ингибиторы фосфоинозитид-3 киназы включают вортманнин, LY-294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 и т.п.

Аналоги тромбоспондина включают АВТ-510, АВТ-567, АВТ-898, TSP-1 и т.п.

Ингибиторы VEGFR включают Avastin™ (бевацизумаб), АВТ-869, АЕЕ-788, Angiozyme™ (рибозим, который ингибирует ангиогенез (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO) и Chiron (Emeryville, CA)), акситиниб (AG-13736), AZD-2171, CP-547632, IM-862, Macugen™ (пегаптаниб), Nexavar™ (сорафениб, BAY43-9006), пазопаниб (GW-786034), ваталаниб (РТК-787 или ZK-222584), Sutent™ (сунитиниб или SU-11248), VEGF trap, Zactima™ (вандетаниб или ZD-6474) и т.п.

Антибиотики включают встраивающиеся антибиотики, такие как акларубицин, актиномицин D, амрубицин, аннамицин, Adriamycin™ (доксорубицин), Vlenoxane™ (блеомицин), даунорубицин, Caelyx™ и Муосет™ (липосомальный доксорубицин), элсамитруцин, эпирубицин, гларубицин, идарубицин, митомицин C, неморубицин, неокарциностаин, пепломицин, пирарубицин, ребеккамицин, стималамер, стрептозоцин, Valstar™ (валрубицин), зиностатин и т.п.

Ингибиторы топоизомеразы включают акларубицин, 9-аминокамптотецин, амонафид, амсакрин, бекатекарин, белотекан, BN-80915, Camptosar™ (иринотекан гидрохлорид), камптотецин, Cardioxane™ (дексразоксан), дифломотекан, эдотекарин, Ellence™ и Pharmogubicin™ (эпирубицин), этопозид, эксатекан, 10-гидроксикамптотецин, гиматекан, луртотекан, митоксантрон, оратецин, пирарбуцин, пиксантрон, рубитекан, собузоксан, SN-38, тафлупозид, топотекан и т.п.

Антитела включают Avastin™ (бевацизумаб), CD40-специфические антитела, chTNT-1/B, денозумаб, Erbitux™ (цетуксимаб), Humax-CD4™ (занолимумаб), IGF1R-специфические антитела, линтузумаб, Panorex™ (эдреколомаб), Rencarex™ (WX G250), Rituxan™ (ритуксимаб), тицилимумаб, трастузумаб, антитела CD20 типов I и II и т.п.

5 Гормональные терапии включают Arimidex™ (анастрозол), Aromasin™ (эксеместан), арзоксифен, Casodex™ (бикалутамид), Cetrotide™ (цетрореликс), дегареликс, деслорелин, Desopan™ (трилостан), дексаметазон, Drogenil™ (флутамид), Evista™ (ралоксифен), Afema™ (фадрозол), Fareston™ (торемифен), Faslodex™ (фулвестрант), Femara™ (летрозол), форместан, глюкокортикоиды, Hecitorol™ (доксеркальциферол), Renage1™ (севеламер карбонат), лазофоксифен, лейпролид ацетат, Megace™ (мегестрол), Mifeprex™ (мифепристон), Nilandron™ (нилутамид), тамоксифен, включая Nolvadex™ (тамоксифен цитрат), Plenaxis™ (абареликс), преднизон, Propecia™ (финастерид), рилостан, Suprefact™ (бусерелин), гормон, высвобождающий лютеинизирующий гормон (LHRH), включая Trelstar™ (трипторелин), гистрелин, включая Vantas™ (гистрелин имплантат),  
15 Modrastane™ (трилостан), Zoladex™ (госерелин) и т.п.

Дельтоиды и ретиноиды включают сеокальцитол (EB1089 или CB1093), лексакальцитол (KH1060), фенретинид, Panretin™ (алитретиноин), третиноин, включая Atragen™ (липосомальный третиноин), Targretin™ (бексаротен), LGD-1550 и т.п.

Ингибиторы PARP включают ABT-888, олапариб, KU-59436, AZD-2281, AG-014699,  
20 BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 и т.п.

Алкалоиды растений включают винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин и т.п.

Ингибиторы протеасомы включают Velcade™ (бортезомиб), MG132, NPI-0052, PR-171 и т.п.

25 Примеры иммунологических лекарственных средств включают интерфероны и другие усиливающие иммунную систему агенты. Интерфероны включают интерферон альфа, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон бета, интерферон гамма-1а, Actimmune™ (интерферон гамма-1b), интерферон гамма-n1, их комбинации и т.п. Другие средства включают Alfaferone (IFN-a), BAm-002 (окисленный глутатион),  
30 Veromun™ (тазонермин), Веххар™ (тозитумомаб), Campath™ (алемтузумаб), CTLA4 (цитотоксический лимфоцитарный антиген 4), дакарбазин, денилейкин, эпратузумаб, Granocyte™ (ленограстим), лентинан, лейкоцитарный альфа-интерферон, имиквимод, MDX-010 (анти-CTLA-4), вакцина меланомы, митумомаб, молграмостим, Mylotarg™ (гемтузумаб озогамидин), Neurogen™ (филграстим), OncoVAC-CI, Ovarex™ (ореговомаб),  
35 пемтумомаб (Y-muHMFG1), Provence™ (сипулейцел-Т), саргарамостим, сизофиран, тецелейкин, Theracys™ (BCG или Bacillus Calmette-Guerin), убенимекс, Virulizin™ (иммунотерапевтическое средство, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (специфическая субстанция Maruyama или SSM), WF-10 (тетрахлордекаоксид или TCDO), Proleukin™ (алдеслейкин), Zadaxin™ (тималфазин), Zenarax™ (даклизумаб), Zevalin™ (90Y-  
40 ибритумомаб тиуксетан) и т.п.

Модификаторы биологического ответа представляют собой средства, которые модифицируют защитные механизмы живых организмов или биологические ответы, такие как выживание, рост или дифференцировка клеток ткани, придавая им противоопухолевую активность, и включают крестин, лентинан, сизофиран, пицибанил,  
45 PF-3512676 (CpG-8954), убенимекс и т.п.

Аналоги пиримидина включают цитарабин (2-окси-6-аминопиримидин арабинозид, ара С или арабинозид С), доксифлуридин, Fludara™ (флударабин), 5-FU (5-фторурацил), флоксуридин, Gemzar™ (гемцитабин), Tomudex™ (ралтитрексед), триацетилуридин,

Трохатыл™ (троксацитабин) и т.п.

Аналоги пурина включают Lanvis™ (тиогуанин), Purinethol™ (меркаптопурин) и т.п.

Антимитотические агенты включают батабулин, эпотилон D (KOS-862), N-(2-((4-гидроксифенил)амино)пиридин-3-ил)-4-метоксибензолсульфонамид, иксабепилон (BMS-247550), паклитаксел, Тахотере™ (доцетаксел), ларотаксел (PNU-100940, RPR-109881 или XRP-9881), патупилон, винфлунин, ZK-ЕРО (синтетический эпотилон) и т.п.

Ингибиторы убиквитин-лигазы включает ингибиторы MDM2, такие как нутлины, ингибиторы NEDD8, такие как MLN4924, и т.п.

Композиции по изобретению могут также использоваться как радиосенсибилизаторы, которые усиливают эффективность радиотерапии. Примеры радиотерапии включают, но не ограничены ими, радиотерапия с внешним лучем (ХВРТ), телетерапия, брахитерапия, радиотерапия с введением источника излучения внутрь пораженного органа, радиотерапия без введения источника излучения внутрь пораженного органа и т.п.

Дополнительно или альтернативно, композиция согласно настоящему изобретению может вводиться в комбинированной терапии с одним или более противоопухолевыми или химиотерапевтическими средствами, выбранными из Abraxane™ (ABI-007), АВТ-100 (ингибитор фарнезилтрансферазы), Advexin™ (вакцина Ad5CMV-p53 или контусуген ладеновек), Altocor™ или Mevacor™ (ловастатин), Ampligen™ (поли(І)-поли(С12U), синтетическая РНК), Aptosyn™ (эксисулинд), Aredia™ (памидроновая кислота), арглабин, L-аспарагиназы, атаместана (1-метил-3,17-дион-андроста-1,4-диен), Avage™ (тазаротен), АВЕ-8062 (производное комбретастина), ВЕС2 (митумомаб), кахектина или кахексина (фактор некроза опухоли), Canvaxin™ (вакцина меланомы), SeaVac™ (противораковая вакцина), Celeuk™ (целмолейкин), гистамина, включая Serlene™ (гистамин дигидрохлорид), Cervarix™ (вакцина на основе адсорбированного адьювантом AS04 человеческого вируса папилломы (HPV)), CNOP (Cytochan™ (циклофосфамид) + Adriamycin™ (доксорубин) + Oncovin™ (винкристин) + преднизон), комбретастина А4Р, Сурат™ (ципротерон), DAB(389)EGF (каталитический и транслокационный домены токсина дифтерии, конъюгированного через линкер His-Ala с человеческим эпидермальным фактором роста), дакарбазина, дактиномицина, Dimericine™ (лосьон липосомы Т4N5), 5,6-диметилксантенон-4-уксусной кислоты (DMXAA), дискодермолида, DX-8951f (экзатекан мезилат), энилурацила (этинилурацил), скваламина, включая Evizon™ (скваламин лактат), энзастаурина, ЕРО-906 (эпотилон В), Gardasil™ (рекомбинантная вакцина на основе четырехвалентного человеческого вируса папилломы (Типы 6, 11, 16, 18)), Gastrimmune™, Genasense™ (облимерсен), GMK (ганглиозид-конъюгированная вакцина), GVAX™ (вакцина против рака предстательной железы), галофугинона, гистерелина, гидроксикарбамида, ибандроновой кислоты, IGН-101, ІL-13-РЕ38, ІL-13-РЕ38QQR (цинтредекин бесудотокс), экзотоксина ІL-13-pseudomonas, интерферона-α, интерферона-γ, Junovan™ и Мераст™ (мифамуртид), лонафарниб, 5,10-метилентетрагидрофолат, милтефосина (гексадецилфосфохолин), Neovastat™ (АЕ-941), Neutrexin™ (триметреклат глюкоуронат), Nipent™ (пентостатин), Oncophage™ (ранпирназа, фермент рибонуклеазы), Oncophage™ (витеспен, вакцина для лечения меланомы), OncoVAX™ (вакцина ІL-2), Orathecin™ (рубитекан), Osidem™ (клеточное лекарственное средство на основе антител), Ovarex™ MAb (мышинное моноклональное антитело), стабилизированной альбумином наночастицы паклитаксела, паклитаксела, Pandimex™ (агликон сапонины женьшеня, включающие 20(S)-протопанаксадиол (аРРD) и 20(S)-протопанаксатриол (аРРТ)), панитумумаба, Panvac™-VF (исследуемая противораковая вакцина), ПЭГаспаргазы, ПЭГинтерферона альфа



(ПЭГ-интерферон А), феноксодиола, прокарбазина, ребимаастата, Removab™ (катумаксомоаб), Revlimid™ (леналидомид), RSR13 (эфапроксирал), Somatuline™ LA (ланреотид), Soriatane™ (ацитретин), стауроспорина (Streptomyces staurospores), талабостата (PT100), Targretin™ (бексаротен), Тахорprexin™ (декозогексаеновая кислота (ДНА) + паклитаксел), Telcyta™ (канфосфамид, TLK-286), Temodar™ (темозоломид), тесмилифена, тетрандрина, талидомида, Theratope™ (вакцина STn-KLH), Thymitaq™ (нолатрексед дигидрохлорид), TNFerade™ (аденовектор: носитель ДНК, содержащий ген для фактора некроза опухоли- $\alpha$ ), Tracleer™ или Zavesca™ (босентан), TransMID-107R™ (KSB-311, токсины дифтерии), третиноина (ретин-А), Trisenox™ (триоксид мышьяка), Ukrain™ (производное алкалоидов крупных растений чистотела), Virulizin™, Vitaxin™ (антитело анти- $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ ), Xcytrin™ (мотексафин гадолиний), Xinlay™ (атрасентан), Хуотак™ (паклитаксел полиглумекс), Yondelis™ (трабектедин), ZD-6126 (N-ацетилколхинол-О-фосфат), Zinocard™ (дексразоксан), золедроновой кислоты, зорубицина и т.п.

В одном варианте осуществления композицию по изобретению вводят в терапевтически эффективном количестве пациенту, страдающему заболеванием, в течение которого суперэкспрессируется один или более из числа антиапоптотического белка Bcl-2, антиапоптотического белка Bcl-X<sub>L</sub> и антиапоптотического белка Bcl-w.

В другом варианте осуществления композицию по изобретению вводят в терапевтически эффективном количестве пациенту, страдающему заболеванием, связанным с аномальным ростом клеток и/или дисрегуляцией апоптоза.

Примеры таких заболеваний включают, но не ограничены ими, рак, мезотелиому, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак яичника, рак молочной железы, рак матки, рак маточных труб, рак эндометрия матки, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, рак кости, рак толстой кишки, ректальный рак, рак анальной области, рак желудка, желудочно-кишечный (желудочный, колоректальный и/или дуоденальный) рак, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, рак желудка, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак яичек, гепатоцеллюлярный (печени и/или желчного протока) рак, первичная или вторичная опухоль центральной нервной системы, первичная или вторичная опухоль головного мозга, болезнь Ходжкина, хронический или острый лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфоцитарную лимфому, лимфобластный лейкоз, фолликулярную лимфому, лимфоидные злокачественные процессы Т-клеточного или при В-клеточного происхождения, меланому, множественную миелому, рак полости рта, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак почки и/или мочеточника, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, опухоли центральной нервной системы, первичную лимфому центральной нервной системы, неходжкинскую лимфому, опухоли спинного мозга, глиому ствола мозга, аденому гипофиза, адренкортикальный рак, рак желчного пузыря, рак селезенки, холангиокарциному, фибросаркому, нейробластому, ретинобластому или их комбинации.

В более частном варианте осуществления композицию по изобретению вводят в терапевтически эффективном количестве пациенту, страдающему раком мочевого пузыря, раком, раком молочной железы, раком костного мозга, раком шейки матки, хроническим лимфоцитарным лейкозом, острым лимфоцитарным лейкозом, колоректальным раком, раком желудка, гепатоцеллюлярным раком, лимфобластным лейкозом, фолликулярной лимфомой, лимфоидными злокачественными процессами Т-

клеточного или В-клеточного происхождения, меланомой, миелогенным лейкозом, миеломой, раком полости рта, раком яичника, немелкоклеточным раком легкого, раком предстательной железы, мелкоклеточным раком легкого или раком селезенки.

5 Согласно любому из этих вариантов осуществления композицию вводят в рамках монотерапии или комбинированной терапии с одним или более дополнительными терапевтическими средствами.

Например, способ лечения мезотелиомы, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака яичника, рака молочной железы, рака матки, рака маточных труб, рак эндометрия, 10 рака шейки матки, рака влагалища, рака вульвы, рака кости, рака толстой кишки, ректального рака, рака анальной области, рака желудка, желудочно-кишечного (желудочного, колоректального и/или дуоденального) рака, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, рака желудка, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной 15 железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, рака яичек, гепатоцеллюлярного (печени и/или желчного протока) рака, первичной или вторичной опухоли центральной нервной системы, первичной или вторичной опухоли головного мозга, болезни Ходжкина, хронического или острого лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, лимфоцитарной лимфомы, лимфобластного лейкоза, 20 фолликулярной лимфомы, лимфоидных злокачественных процессов Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, множественной миеломы, рака полости рта, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого, рака почки и/или мочеточника, почечно-клеточного рака, рака почечной лоханки, опухоли центральной нервной системы, первичной лимфомы центральной 25 нервной системы, неходжкинской лимфомы, опухолей спинного мозга, глиомы ствола мозга, аденомы гипофиза, аденокарциномы, аденокарциномы, рака желчного пузыря, рака селезенки, холангиокарциномы, фибросаркомы, нейробластомы, ретинобластомы или их комбинации у пациента включает введение пациенту терапевтически эффективных 30 количеств (а) композиции по изобретению и (b) одного или более средства из числа этопозида, винкристина, СНОР, ритуксимаба, рапамицина, R-СНОР, RCVP, DA-ЕРОСН-R или бортезомиба.

В частных вариантах осуществления композицию по изобретению вводят в терапевтически эффективном количестве пациенту в рамках комбинированной терапии с этопозидом, винкристином, СНОР, ритуксимабом, рапамицином, R-СНОР, RCVP, DA- 35 ЕРОСН-R или бортезомибом в терапевтически эффективном количестве для лечения лимфоидного злокачественного процесса, такого как В-клеточная лимфома или неходжкинская лимфома.

В других частных вариантах осуществления композицию по изобретению вводят в терапевтически эффективном количестве пациенту в рамках монотерапии или 40 комбинированной терапии с этопозидом, винкристином, СНОР, ритуксимабом, рапамицином, R-СНОР, RCVP, DA-ЕРОСН-R или бортезомибом в терапевтически эффективном количестве для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза или острого лимфоцитарного лейкоза.

Настоящее изобретение также относится к способу поддержания в кровотоке пациента, 45 больного человеческим раком, терапевтически эффективной плазменной концентрации соединения Формулы I и/или одного или более его метаболитов, включающему введение пациенту твердой дисперсии соединения или его фармацевтически приемлемой соли в по существу некристаллической форме в матрице, которая включает фармацевтически

приемлемый водорастворимый полимерный носитель и фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество, в количестве, эквивалентном количеству родительского соединения в дозировке от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг в сутки, в среднем интервале дозировки от приблизительно 3 часов до приблизительно 7 дней.

То, что составляет терапевтически эффективную плазменную концентрацию, зависит, среди прочего, от конкретного соединения Формулы I, конкретного вида рака у пациента, стадии, серьезности и агрессивности рака и изыскиваемого результата (например, стабилизации, уменьшения роста опухоли, уменьшения опухоли, уменьшения риска метастазов и т.д.). Предпочтительным является то, что, в то время как плазменная концентрация достаточна, чтобы обеспечить выгоду в терминах лечения рака, она не должна быть достаточной для того, чтобы вызвать неблагоприятный побочный эффект в недопустимой или непереносимой степени.

В другом варианте осуществления композицию по изобретению вводят в терапевтически эффективном количестве пациенту, страдающему иммунным или аутоиммунным нарушением. Такие нарушения включают синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, гемолитическую анемию, воспалительные заболевания, тромбоцитопению, острые и хронические иммунопатологические заболевания, связанные с трансплантацией органа, Аддисонову болезнь, аллергические заболевания, алопецию, гнездную алопецию, атероматозное заболевание/артериосклероз, атеросклероз, артрит (включая остеоартрит, ювенильный хронический артрит, септический артрит, артрит Лайма, псориатический артрит и реактивный артрит), аутоиммунное буллезное заболевание, абетаалипопротемию, заболевания, связанные с приобретенным иммунодефицитом, острое иммунопатологическое заболевание, связанное с трансплантацией органа, приобретенный акроцианоз, острые и хронические паразитные или инфекционные процессы, острый панкреатит, острый отказ почек, острый ревматизм, острый поперечный миелит, аденокарциномы, суправентрикулярные эктопические систолы, (острый) респираторный дистресс-синдром взрослых, комплекс деменции при СПИДе, алкогольный цирроз, вызванное алкоголем повреждение печени, вызванный алкоголем гепатит, аллергический конъюнктивит, аллергический контактный дерматит, аллергический ринит, аллергию и астму, отторжение аллотрансплантата, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, анемию, стенокардию, связанное с анкилозирующим спондилитом заболевание легкого, дегенерацию клеток переднего рога, опосредуемую антителами цитотоксичность, антифосфолипидный синдром, антирецепторные гиперсензитивные реакции, аортальные и периферические аневризмы, расслоения аорты, артериальную гипертензию, артериосклероз, артериовенозную фистулу, артропатию, астению, астму, атаксию, атопическую аллергию, фибрилляцию предсердий (постоянную или пароксизмальную), трепетание предсердий, атриовентрикулярную блокаду, истощенный аутоиммунный гипотиреоз, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный гепатит типа I (классический аутоиммунный или лупоидный гепатит), аутоиммунную опосредованную гипогликемию, аутоиммунную нейтропению, аутоиммунную тромбоцитопению, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, В-клеточную лимфому, отторжение костного трансплантата, отторжение трансплантата костного мозга (ВМТ), облитерирующий бронхиолит, блокаду ножки пучка Гиса, ожоги, кахексию, аритмии сердца, кардиальный синдром, кардиальные опухоли, кардиомиопатию, воспалительную реакцию на экстрапульмональное кровообращение,

отторжение трансплантата хряща, дегенерации коры мозжечка, мозжечковые нарушения, хаотическую или многоочаговую предсердную тахикардию, сопутствующие химиотерапии заболевания, хламидиоз, холестаз, хронический алкоголизм, хронический активный гепатит, синдром хронической усталости, хроническое иммунопатологическое

5 заболевание, связанное с трансплантацией органа, хроническую эозинофильную пневмонию, хронические воспалительные патологии, хронический кожно-слизистый кандидоз, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), хроническую салициловокислотную интоксикацию, различные формы общего колоректального

10 иммунодефицита (общая переменная гипогаммаглобулинемия), конъюнктивит, связанное с заболеванием соединительной ткани интерстициальное заболевание легкого, контактный дерматит, Кумбс-положительную гемолитическую анемию, легочное сердце, болезнь Крейцфельда-Якоба, криптогенный аутоиммунный гепатит, криптогенный фиброзирующий альвеолит, культурально-негативный сепсис, муковисцидоз, сопутствующие цитокиновой терапии заболевания, болезнь Крона,

15 деменцию боксеров, демиелинизирующие заболевания, геморрагическую лихорадку, дерматит, склеродермию при дерматите, дерматологические состояния, дерматомиозит/полимиозит-связанное заболевание легкого, диабет, диабетическое артериосклеротическое заболевание, сахарный диабет, заболевание с диффузными телами Леви, расширенную кардиомиопатию, расширенную застойную кардиомиопатию,

20 дисковидную красную волчанку, нарушения базальных ганглиев, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, синдром Дауна в среднем возрасте, индуцированное лекарственными средствами интерстициальное заболевание легкого, лекарственный гепатит, лекарственные расстройства движения, индуцированные препаратами, которые блокируют рецепторы дофамина ЦНС, лекарственную сензитивность, экзему,

25 энцефаломиелит, эндокардит, эндокринопатию, энтеропатический синовит, эпиглотит, инфекцию вируса Эпштейн-Барра, эритромелалгию, экстрапирамидальные и мозжечковые нарушения, семейный гематофагоцитарный лимфогистиоцитоз, отторжение эмбрионального имплантата тимуса, атаксию Фридриха, функциональные периферические артериальные нарушения, женское бесплодие, фиброз, фиброзное

30 заболевание легкого, грибковый сепсис, газовую гангрену, язву желудка, гигантоклеточный артериит, гломерулярный нефрит, гломерулонефриты, синдром Гудпасчера, зубной аутоиммунный гипотиреоз (зоб Хасимото), подагрический артрит, отторжение трансплантата любого органа или ткани, заболевание «трансплантат против хозяина», грам-отрицательный сепсис, грам-положительный сепсис, гранулемы

35 вследствие внутриклеточных организмов, инфекцию стрептококков группы В (GBS), болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб), связанное с гемосидерозом заболевание легкого, волосатоклеточный лейкоз, болезнь Hallerorden-Spatz, тиреоидит Хасимото, поллиноз, отторжение трансплантата сердца, гемахроматоз, гематопэтические злокачественные процессы (лейкоз и лимфома), гемолитическую анемию, гемолитический

40 уремический синдром/тромболитическую тромбоцитопеническую пурпуру, геморрагию, пурпуру Henoch-Schoenlein, гепатит А, гепатит В, гепатит С, инфекцию ВИЧ/невропатию ВИЧ, болезнь Ходжкина, гипопаратиреоз, хорею Гентингтона, гиперкинетические нарушения движения, гиперсензитивные реакции, гиперсензитивный пневмонит, гипертиреоз, гипокинетические нарушения движения, оценку гипоталамо-гипофизарно-

45 надпочечниковой оси, идиопатическую Аддисонову болезнь, идиопатическую лейкопению, идиопатический легочный фиброз, идиопатическую тромбоцитопению, идиосинкратическое заболевание печени, инфантильную спинальную мышечную атрофию, инфекционные болезни, воспаление аорты, воспалительное заболевание

кишечника, инсулинзависимый сахарный диабет, интерстициальный пневмонит, иридоциклитный/увеитный/оптический неврит, повреждение ишемии-реперфузии, ишемический инсульт, ювенильную пернициозную анемию, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильную спинальную мышечную атрофию, саркому Капоши, болезнь Кавасаки, отторжение почечного трансплантата, легионеллез, лейшманиаз, лепру, поражения кортикоспинальной системы, заболевание линейного IgA, липедему, отторжения трансплантата печени, болезнь Лайма, лимфодерму, лимфоцитарное инфильтративное заболевание легкого, малярию, мужское идиопатическое бесплодие или NOS, злокачественный гистиоцитоз, злокачественную меланому, менингит, менингококкемию, микроскопический васкулит почек, головную боль при мигрени, митохондриальное мультисистемное нарушение, смешанный коллагеноз, связанное со смешанным заболеванием соединительной ткани заболевание легкого, моноклональную гаммопатию, множественную миелому, мультисистемные дегенерации (Mencel, Dejerine-Thomas, Shy-Drager и Machado-Joseph), миалгический энцефалит/синдром хронической усталости, миастению гравис, микроскопический васкулит почек, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, миелодиспластический синдром, инфаркт миокарда, миокардиальные ишемические нарушения, носоглоточный рак, хроническое заболевание легкого новорожденных, нефрит, нефроз, нефротический синдром, нейродегенеративные заболевания, нейрогенные мышечные атрофии, нейтропеническую лихорадку, неалкогольный стеатогепатит, окклюзию брюшной аорты и ее ответвлений, обтурирующие артериальные нарушения, отторжения трансплантата органа, орхит/эпидидимит, процедуры реверсирования орхита/вазэктомии, органомегалию, остеоартроз, остеопороз, расстройство яичников, отторжения трансплантата поджелудочной железы, паразитарные болезни, отторжение трансплантата паразитовидной железы, болезнь Паркинсона, тазовое воспалительное заболевание, пузырьчатку обыкновенную, пузырьчатку эксфолиативную, пемфигоид, перениальный ринит, заболевание перикарда, периферическое атеросклеротическое заболевание, периферические сосудистые нарушения, перитонит, пернициозную анемию, факогенный увеит, пневмонию *Pneumocystis carinii*, пневмонию, синдром ROEMS (полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммопатия и синдром изменений кожи), постперфузионный синдром, синдром после искусственного кровообращения, синдром пост-МІ кардиотомии, постинфекционное промежуточное заболевание легкого, преждевременное расстройство яичников, первичный желчный цирроз, первичный склерозирующий гепатит, первичную микседему, первичную легочную гипертензию, первичный склерозирующий холангит, первичный васкулит, прогрессирующий надъядерный паралич, псориаз, псориаз типа 1, псориаз типа 2, псориатическую артропатию, легочную артериальную гипертензию, вторичную по отношению к коллагенозу, легочное проявление узелкового полиартериита, поствоспалительное интерстициальное заболевание легкого, лучевой фиброз, лучевую терапию, феномен и болезнь Рейно, болезнь Рейно, болезнь Рефсума, регулярную тахикардию с суженным QRS, болезнь Рейтера, почечные заболевания NOS, вазоренальную гипертензию, реперфузионное повреждение, рестриктивную кардиомиопатию, связанное с ревматоидным артритом интерстициальное заболевание легкого, ревматоидный спондилит, саркоидоз, синдром Шмидта, склеродермию, сенильную хорею, сенильную деменцию типа телец Lewy, септический синдром, септический шок, серонегативную артропатию, инсульт, серповидноклеточную анемию, связанное с заболеванием Сьегрена заболевание легкого, синдром Сьегрена, отторжение аллотрансплантата кожи, синдром изменения кожи, отторжение трансплантата тонкой кишки, аутоиммунитет спермы, рассеянный склероз

(все подтипы), спинную атаксию, спинально-мозжечковые дегенерации, спондилоартропатии, спорадический полижелезистый дефицит типа I, спорадический полижелезистый дефицит типа II, болезнь Стилла, стрептококковый миозит, инсульт, структурные поражения мозжечка, подострый склерозирующий панэнцефалит, симпатическую офтальмию, обморок, сифилис сердечно-сосудистой системы, общую анафилактическую реакцию, синдром системного воспалительного ответа, системный исходный ювенильный ревматоидный артрит, системную красную волчанку, связанное с системной красной волчанкой заболевание легкого, волчаночный нефрит, системный склероз, связанное с системным склерозом интерстициальное заболевание легкого, Т-клеточный или FAB ALL, заболевание/артериит Такаюсу, телеангиэктазию, Th2-тип- и Th1-тип-опосредованные заболевания, облитерирующий тромбангиит, тромбоцитопению, тиреоидит, токсичность, синдром токсического шока, трансплантаты, травму/геморрагию, аутоиммунный гепатит типа 2 (гепатит с антителами анти-LKM), инсулинорезистентность типа В с черным акантозом, гиперсензитивные реакции типа III, гиперсензитивность типа IV, артропатию, связанную с язвенным колитом, неспецифический язвенный колит, нестабильную стенокардию, уремию, уросепсис, крапивницу, увеит, клапанные болезни сердца, варикозные вены, васкулит, васкулитическое рассеянное заболевание легкого, венозные заболевания, венозный тромбоз, фибрилляцию желудочков, витилиго, острое заболевание печени, вирусные и грибковые заболевания, витальный энцефалит/асептический менингит, витально-связанный гемафагоцитарный синдром, гранулематоз Вегенера, синдром Вернике-Корсакова, гепатолентикулярную дегенерацию, отторжение ксенотрансплантата любого органа или ткани, иерсиниозную и связанную с сальмонеллезом артропатию и т.п.

#### ПРИМЕРЫ

Следующие примеры являются просто иллюстративными и никоим образом не ограничивают это раскрытие. Например, понятно, что композиции или составы лабораторного масштаба, или экструдированная смесь, на которые здесь даны ссылки, могут в общем быть увеличены в размере ввиду приведенных подробностей без отхода от намеченного объема притязаний по настоящей заявке.

Ингредиенты под определенными товарными знаками, использованные в примерах, которые могут быть заменены сопоставимыми ингредиентами от других поставщиков, включают Tween™ 80 от Uniqema (поверхностно-активное вещество полисорбат 80) и Soluplus™ от BASF (привитой сополимер полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата).

В примерах "API" (активный фармацевтический ингредиент) может быть любым соединением Формулы I, добавленным в по существу безводной форме родительского соединения (то есть, не в форме соли). Следующие соединения более конкретно рассмотрены для состава согласно примерам:

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}-сульфонил)бензамид - Соединение 89;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид - Соединение 91;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 5;

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)

-N-(4-[4-(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 9;

цис-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло

5 [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 29;

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 34;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-  
10 {4-[4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил]метокси]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 37;

N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 277;

15 N-(5-бром-6-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]амино)пиридин-3-ил)сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 61;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил)-2-(1H-  
20 пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 378;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(3R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 149;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-  
25 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 337;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 338;

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-({3-циклопропил(оксетан-3-ил)амино}пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 311;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{{3-нитро-4-({(3R)-1-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-3-ил]метил}амино}фенил)сульфонил}-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 118;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(4-метилморфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 134;

40 N-[(5-хлор-6-{[1-(цианометил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 253;

N-[4-{[(4-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 108; и

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид - Соединение 234.

Пример 1: Экструзия из расплава

Обращаясь теперь к Фиг.1, на которой вариант осуществления способа, включающего экструзию из расплава, пригодного для получения твердого дисперсионного продукта, показан позицией 100. Стадия гранулирования 105 включает комбинирование одного или более фармацевтически приемлемых полимеров, одного или более поверхностно-активных веществ и одного или более других опционных ингредиентов и трансформацию этих компонентов в гранулированную форму. Например, фармацевтически приемлемый полимер можно взять в стоковой форме, такой как пеллеты, которые затем размалывают и смешивают с поверхностно-активным веществом. Другие ингредиенты, такие как средство против слеживания или эмульгатор, могут быть включены на стадии гранулирования 105.

Гранулированный полимер(-ы), поверхностно-активное вещество(-а) и опционный ингредиент(-ы) затем смешивают/просеивают на стадии 115, с добавлением API 120. Например, как только API должным образом смешан с гранулированным полимером (-ами), поверхностно-активным веществом(-ами) и опционным ингредиентом(ами) с образованием по существу гомогенной смеси, смесь может быть далее просеяна для выбора однородного размера.

В этот момент времени смешанная и просеянная смесь может быть экструдирована и каландрирована на стадии 125, где смесь подвергают давлению и/или высокой температуре, подходящей для того, чтобы расплавить по меньшей мере часть смеси. Например, на этой стадии может использоваться червячный экструдер. Подходящие червячные экструдеры включают двухшнековые экструдеры Leistritz Micro 18 или Micro 27.

После экструзии смесь или экструдат может быть подвергнут(-а) каландрированию валком или рядом валков. Таким образом, как показано на стадии 125, смесь со стадии смешивания/просеивания 115 сначала экструдуют и затем каландрируют.

Каландрирование может включать введение экструдата в валок, имеющий одну или более матричных полостей, который прессует экструдат в форму линзы или другую форму. Как вариант, экструдат не каландрируют на стадии 125 (не показано), но переводят на оставшиеся стадии процесса, проиллюстрированного на Фиг.1.

Экструдированный и каландрированный материал охлаждают и дают вернуться в по существу твердую фазу перед размалыванием, как показано на стадии 130, где твердое вещество размалывают, измельчают в порошок или дробят на меньшие частицы. Размолотый материал затем смешивают и/или просеивают на стадии 135 после добавления одного или более опционных ингредиентов 140.

На стадии прессования 145 смешанный и/или просеянный материал прессуют в желаемую конечную форму, такую как таблетка, обеспечивающая специфическую дозировку API. Наконец, на прессованный материал может быть нанесено покрытие, как показано на стадии 150. Покрытие, такое как полимерное покрытие, может сделать прессованный материал гладким и более легким для проглатывания, может обеспечить контролируемое высвобождение API, может сделать материал более устойчивым к среде (увеличенный срок годности), и/или может улучшить внешний вид таблетки.

В альтернативном варианте осуществления, вместо того, чтобы вводить поверхностно-активное вещество в композицию как часть стадии гранулирования 105, может использоваться жидкостная система дозирования (не показана), чтобы дозировать жидкое поверхностно-активное вещество (например, Tween80) в композицию в различные моменты времени в процессе. Например, в одном альтернативном варианте осуществления жидкое поверхностно-активное вещество может быть дозировано в композицию в ходе стадии вытеснения экструдирования 125 с использованием



жидкостной системы дозирования.

Пример 2: Таблетки, полученный способом, включающим экструзию из расплава  
Следующие компоненты (в вес.%) комбинировали и экструдировали из расплава,

чтобы получить экструдат:

- 5 12% API;  
80% коповидона 60/40;  
7% Tween™ 80; и  
1% коллоидного диоксида кремний.

10 В частности, эти компоненты могут быть обработаны, как показано на Фиг.1, грануляцией 105, смешиванием и/или просеиванием 115, экструзией и каландрированием 125. Коповидон, Tween™ 80 и коллоидный диоксид кремния можно обеспечить на позиции 110 на стадии грануляции 105, и API можно обеспечить на позиции 120 на стадии смешивания/просеивания 115.

15 Стадию экструзии/каландрирования 125 осуществляют, используя червячный экструдер, где параметры процесса экструзии включают:

Температура:	нагревающий блок 1	95°C
	нагревающие блоки 2-5	155°C
	нагревающий блок 6 (фильера)	140°C
Скорость вращения шнеков:		150 об/мин
20 Скорость подачи:		1,5 кг/час
Вакуум:		200 мбар

Полученный экструдат может затем быть обработан, как показано на Фиг.1, размалыванием 130, смешиванием/просеиванием 135, прессованием 145 и нанесением покрытия 150. Экструдат далее объединяют со следующими ингредиентами  
25 (обеспеченными на позиции 140 согласно Фиг.1), чтобы получить следующий состав таблетки:

30	экструдат	78,5%
	дикальций фосфат	20,0%
	натрия стеарилфумарат	0,5%
	коллоидный диоксид кремния	1,0%

Пример 3: Твердая дисперсия, полученная экструзией из расплава

Следующие компоненты (в вес.%) комбинировали и экструдировали из расплава,  
чтобы получить экструдат, способом, описанным в Примере 2:

- 35 10% API;  
82% коповидона 60/40;  
7% TPGS;  
1% коллоидного диоксида кремния.

Полученный экструдат может затем быть обработан, как описано в Примере 2.

40 Пример 4: Твердая дисперсия, полученная экструзией из расплава

Следующие компоненты (в вес.%) комбинировали и экструдировали из расплава,  
чтобы получить экструдат способом, описанным в Примере 2:

- 45 12% API;  
78% коповидона 60/40;  
7% TPGS;  
2% лаурата пропиленгликоля; и  
1% коллоидного диоксида кремния.

Полученный экструдат затем может быть обработан, как описано в Примере 2.

Пример 5: Твердая дисперсия, полученная экструзией из расплава  
Следующие компоненты (в вес.%) комбинировали и экструдировали из расплава, чтобы получить экструдат способом, описанным в Примере 2:

12% API;

80% Soluplus™;

7% полоксамера; и

1% коллоидного диоксида кремния.

Полученный экструдат затем может быть обработан, как описано в Примере 2.

Пример 6. Изучение осуществимости экструзии из расплава

Эксперименты выполнимости проводили, чтобы оценить влияние различных эксципиентов на экструдатах с аморфным лекарственным средством. В этих экспериментах составы включали коповидон (Поливинилпирролидон VA 64; сополимер винилпирролидон-винилацетат) в качестве матричного полимера, соединение 5 в качестве активного фармацевтического ингредиента (API) и различные поверхностно-активные вещества/мягчители.

Получали загрузки в размерах от 10 г до 30 г. Поверхностно-активное вещество/мягчитель и матричный полимер предварительно смешивали, используя лабораторную мельницу (например, IKA lab-mill A10 basic или Rotor GT95). Предварительно смешанную смесь оставляли на 4-48 часов до добавления соединения 5 в предварительно смешанную смесь. Всю смесь экструдировали небольшим одношнековым экструдером (например, экструдером MicroCompounder Haake MiniLab). Следующая Таблица 1 показывает зависимость внешнего вида экструдата от температуры экструзии и поверхностно-активного вещества/мягчителя.

Наблюдалось, что при использовании одношнековых экструдеров, внешний вид зависел от температуры, а также концентрации различных компонентов, присутствующих в смеси. Например, в некоторых случаях низкие температуры экструзии, такие как 135°C, не приводили к однородно прозрачным экструдатам, в то время как температура экструзии до 160°C приводила к наблюдаемому улучшению. Следует отметить, однако, что экструдаты не содержали кристаллов.

Таблица 1

Осуществимость составов и внешний вид экструдата

Загрузка	Количество лекарственного средства [%]	Коллидон VA64 [%]	ПАВ [%]	Температура [°C]	Внешний вид
9P01-01	5%	85%	10% Витамин Е TPGS	130°C	почти прозрачный
9P01-02	5%	85%	10% Витамин Е TPGS	135°C	почти прозрачный
9P01-03	5%	85%	10% Витамин Е TPGS	140°C	почти прозрачный
9P01-04	5%	85%	10% Витамин Е TPGS	145°C	почти прозрачный
9P01-05	5%	85%	10% Витамин Е TPGS	150°C	почти прозрачный
9P02-01	10%	80%	10% Витамин Е TPGS	150°C	почти прозрачный
9P02-02	10%	80%	10% Витамин Е TPGS	160°C	прозрачный
9P03-01	12%	78%	10% Витамин Е TPGS	155°C	прозрачный
9P03-02	12%	78%	10% Витамин Е TPGS	135°C	прозрачный
9P04-01	5%	85%	10% Span20	140°C	прозрачный
9P04-02	5%	85%	10% Span20	150°C	прозрачный
9P05-01	5%	85%	10% Tween20	140°C	прозрачный
9P05-02	5%	85%	10% Tween20	150°C	прозрачный
9P06-01	5%	85%	10% Span20	140°C	прозрачный
9P06-02	5%	85%	10% Span20	150°C	прозрачный
9P07-01	5%	85%	7% Лаурогликоль FCC 3% Витамин Е TPGS	150°C	мутный
9P07-02	5%	85%	7% Лаурогликоль FCC 3% Витамин Е TPGS	155°C	мутный

9P08-01	5%	95%	0	140°C	почти прозрачный
9P08-02	5%	95%	0	150°C	прозрачный
9P09-01	10%	80%	5% SDS 5% PEG400	140°C	прозрачный

5 Диспергируемость выбранных экструдатов из описанного выше исследования проверяли, диспергируя капсулы (содержащие 500 мг молотого экструдата и 250 мг Маннит/Аэросил (99:1)) в 250 мл 0,1н. HCl при 37°C. После того, как образцы были в предварительно определенные моменты времени отобраны и проанализированы ВЭЖХ (Условия ВЭЖХ: Agilent серии 1100; Колонка: Agilent Zorbax XDB C18, 150×4,6 мм, 3,5 мкм; поток: 1,0 мл/мин; объем инъекции: 25 мкл; температура сушильного шкафа: 30°C; 10 длина волны детекции: 314 нм; растворитель А: 0,1% TFA (трифторуксусная кислота) в воде; растворитель В: ACN (ацетонитрил): Метанол (50:50); способ с использованием градиента: 0 минут = 60% В; 7 минут = 95% В; 7,1 минут = 60% В; 10 минут = 60% В). Несколько составов (например, 9P01-05) были в состоянии высвободить 15 удовлетворительное количество соединения 5, но не все дисперсии были стабильными за длительный период времени. На основании исследований реализуемости и диспергируемости представляется, что Витамин Е-TPGS и Tween20 являются более подходящими кандидатами в качестве поверхностно-активного вещества.

#### Пример 7. Испытания экструзии серия I

20 Дальнейшие исследования проводили, чтобы оценить эффект загрузки лекарственного средства, уровня поверхностно-активного вещества и температуры экструзии на внешний вид экструдата. Соединение 5 и Аэросил (1%) использовались в каждой загрузке в качестве лекарственного средства и глйданта, соответственно. Экструдаты не содержали остаточных кристаллов. Результаты сведены в Таблицу 2. Эти результаты показывают, что наиболее подходящая температура экструзии составляет 150°C.

Таблица 2  
Испытания экструзии серия I

Загрузка	Количество лекарственного средства [%]	Полимер [%]	ПАВ [%]	Температура [°C]	Внешний вид
OP01-01	5%	87,5% Коповидон	6,6% Витамин Е TPGS	130°C	мутный
OP01-02	5%	87,5% Коповидон	6,6% Витамин Е TPGS	140°C	мутный
OP01-03	5%	87,5% Коповидон	6,6% Витамин Е TPGS	150°C	мутный
OP02-01	10%	82,8% Коповидон	6,2% Витамин Е TPGS	140°C	мутный
OP02-02	10%	82,8% Коповидон	6,2% Витамин Е TPGS	150°C	прозрачный
OP03-01	15%	78,1% Коповидон	5,9% Витамин Е TPGS	140°C	мутный
OP03-02	15%	78,1% Коповидон	5,9% Витамин Е TPGS	150°C	прозрачный
OP04-01	20%	73,5% Коповидон	5,5% Витамин Е TPGS	140°C	мутный
OP04-02	20%	73,5% Коповидон	5,5% Витамин Е TPGS	150°C	прозрачный
OP05-01	10%	82,8% Коповидон	6,2% Tween 80	140°C	мутный
OP05-02	10%	82,8% Коповидон 6	6,2% Tween 80	150°C	прозрачный
OP06-01	15%	78,1% Коповидон 5	5,9% Tween 80	140°C	мутный
OP06-02	15%	78,1% Коповидон	5,9% Tween 80	150°C	прозрачный
OP07-01	5%	82,8% коповидон	6,2% Tween 20	140°C	мутный
OP07-02	5%	82,8% Коповидон	6,2% Tween 20	150°C	прозрачный
OP08-01	15%	78,1% Коповидон	5,9% Tween 20	140°C	мутный
OP08-02	15%	78,1% Коповидон	5,9% Tween 20	150°C	прозрачный
OP09-01	10%	82,8% Коповидон	6,2% Sucroester WP15	140°C	мутный
OP09-02	10%	82,8% Коповидон	6,2% Sucroester WP15	150°C	прозрачный
OP10-01	15%	78,1% Коповидон	5,9% Sucroester WP15	140°C	мутный
OP10-02	15%	78,1% Коповидон	5,9% Sucroester WP15	150°C	прозрачный
OP11-01	5%	94% Soluplus	0%	140°C	мутный
OP11-02	5%	94% Soluplus	0%	150°C	почти прозрачный
OP12-01	10	89% Soluplus	0%	140°C	мутный

	OP12-02	10	89% Soluplus	0%	150°C	почти прозрачный
	OP13-01	15%	84% Soluplus	0%	140°C	мутный
	OP13-02	15%	84% Soluplus	0%	150°C	почти прозрачный
	OP14-01	10%	82,8% Коповидон	6,2% Span 20	140°C	мутный
	OP14-02	10%	82,8% Коповидон	6,2% Span 20	150°C	прозрачный
5	OP15-01	20%	79% Soluplus	0%	145°C	мутный
	OP15-02	20%	79% Soluplus	0%	155°C	почти прозрачный

Диспергируемость выбранных экструдатов проверяли, диспергируя эквивалент 5 мг соединения 5 в немолотом экструдате в 75 мл 0,1н. HCl при 37°C. После того, как образцы были в предварительно определенные моменты времени отобраны и проанализированы ВЭЖХ (200 мкл дисперсии разбавляли 800 мкл ацетонитрила, чтобы получить прозрачный раствор) (Условия ВЭЖХ: Agilent серии 1100; Колонка: Phenomenex Gemini-NX3μ C18 110 A; поток: 0,3 мл/мин; объем инъекции: 5 мкл; температура сушильного шкафа: 30°C; длина волны детекции: 220 нм; растворитель А: 0,1% TFA (трифторуксусная кислота) в воде; растворитель В: ACN (ацетонитрил); метод изократический, растворитель А 45%, растворитель В 55%; пик элюирования между 2,5 и 3,5 минутами). Несколько составов были в состоянии высвободить удовлетворяющее количество соединения 5. Как общая тенденция, наблюдалось, что чем ниже загрузка лекарственного средства, тем лучше высвобождение лекарственного средства, и 20% загрузка лекарственного средства привела к недостаточной диспергируемости. Анализ ВЭЖХ экструдатов показал, что содержание экструдатов было неоднородно и коррелирует с содержанием, обнаруживаемым в испытании диспергируемости. Это, как считают, было результатом неоднородного смешивания API и других компонентов до процесса экструзии.

#### Пример 8. Испытания экструзии серия II

Чтобы определить, достижима ли загрузка лекарственного средства 12%, внешний вид экструдированных смесей, содержащих 10-12% соединения 5, регистрировали при 150°C (Таблица 3). Смеси показали неоднородность, и поэтому их не экструдировали и не проверяли на диспергируемость.

30 Таблица 3  
Испытания экструзии серия II - Экструдированная смесь с загрузкой лекарственного средства 10-12%

Загрузка	Количество лекарственного средства [%]	Полимер [%]	ПАВ [%]	Глидant [%]	Внешний вид
OP16-01	12%	80% Коллидон VA64	7% Витамин Е TPGS	1% Аэросил	прозрачный
OP17-01	12%	82% Коллидон VA64	5% Витамин Е TPGS	1% Аэросил	прозрачный
OP18-01	12%	84% Коллидон VA64	3% Витамин Е TPGS	1% Аэросил	мутный
OP19-01	12%	78% Коллидон VA64	7% Витамин Е TPGS 2% Лауро-гликоль	1% Аэросил	п. п.
OP20-01	12%	80% Коллидон VA64	7% Tween 20	1% Аэросил	прозрачный
OP21-01	12%	80% Коллидон VA64	7% Tween 80	1% Аэросил	прозрачный
OP22-01	12%	88% Soluplus	0%	0%	почти прозрачный
OP23-01	12%	80% Soluplus	7% Полоксамер F68NF	1% Аэросил	прозрачный
OP24-01	12%	84% Soluplus	3% Полоксамер F68NF	1% Аэросил	прозрачный
OP25-01	10%	89% HMPC-E5	0%	0%	-
OP26-01	10%	82% HMPC-E5	7% Sucroester WP15	1% Аэросил	-

п.п.: не отмечено

## Пример 9. Эксперименты по смешиванию для улучшения гомогенности смеси

Чтобы улучшить гомогенность экструдруемых смесей, и следовательно, качество экструдатов, сравнивали результаты использования блендера с быстрым вращением ножей (IKA mill, Rotor Swiss) и ручного смешивания (осуществляемого при использовании ступки либо с пластмассовым пестиком, либо с защищенными перчатками руками). Чтобы проверить однородность смеси, брали пять случайных выборок и содержание соединения 5 (API) (экструдруемая смесь: 12% Соединения 5; 80% Поливинилпирролидона VA64; 7% Tween 80; и 1% Аэросила) в каждой определяли с помощью ВЭЖХ (Таблица 5) (Условия ВЭЖХ: Agilent серии 1100; Колонка: Phenomenex Gemini-NX<sub>3</sub> C18 110 A; поток: 0,3 мл/мин; объем инъекции: 5 мкл; температура сушильного шкафа: 30°C; длина волны детекции: 220 нм; растворитель А: 0,1% TFA (трифторуксусная кислота) в воде; растворитель В: ACN (ацетонитрил); метод изократический, растворитель А 45%, растворитель В 55%; пик элюирования между 2,5 и 3,5 минутами). Эти результаты показали, что ручное смешивание привело к гомогенной смеси.

Тип смешивания	Содержание [%]: Случайная выборка 1	Содержание [%]: Случайная выборка 2	Содержание [%]: Случайная выборка 3	Содержание [%]: Случайная выборка 4	Содержание [%]: Случайная выборка 5	Среднее [%]
Ручное смешивание руками	101,9	110,5	103,5	102,7	111,1	105,9
ИКА без API	89,4	101,3	91,5	88,4	98,3	93,8
ИКА с API	87,4	99,9	91,6	92,8	91,8	93,1
Ручное смешивание пластмассовым пестиком	98,9	100,2	98,8	100,9	99,4	99,6

## Пример 10. Испытания экструзии серия III

В этой серии, составы с 10%-ой загрузкой лекарственного средства (соединение 5 в качестве API) сравнивали с составами с 12%-ой загрузкой лекарственного средства (1% Аэросила в качестве глиданта, 150°C) (Таблица 6).

Загрузка	Количество лекарственного средства [%]	Полимер [%]	ПАВ [%]	Внешний вид
OP27-02	10%	82% Коллидон VA64	7% Витамин Е TPGS	прозрачный
OP28-01	12%	80% Коллидон VA64	7% Витамин Е TPGS	п. п.
OP29-01	10%	82% Коллидон VA64	7% Витамин Е TPGS 2% Лаурогликоль	мутный
OP30-01	12%	80% Коллидон VA64	7% Витамин Е TPGS 2% Лаурогликоль	мутный
OP31-01	10%	82% Коллидон VA64	7% Tween 20	прозрачный
OP32-01	12%	80% Коллидон VA64	7% Tween 20	прозрачный
OP33-01	10%	82% Коллидон VA64	7% Tween 80	п. п.
OP21-01	12%	80% Коллидон VA64	7% Tween 80	прозрачный
OP35-01	10%	82% Коллидон VA64	7% Полосамер F68NF	почти прозрачный
OP36-01	12%	80% Коллидон VA64	7% Полосамер F68NF	почти прозрачный

п.п.: не отмечено

Диспергируемость выбранных экструдатов проверяли, диспергируя эквивалент 25 мг соединения 5 в немолотом экструдате в 75 мл 0,1н. HCl при 37°C. После того, как образцы были в предварительно определенные моменты времени отобраны и

проанализированы ВЭЖХ (Условия ВЭЖХ: Agilent серии 1100; Колонка: Phenomenex Gemini-NX3 $\mu$  C18 110 А; поток: 0,3 мл/мин; объем инъекции: 5 мкл; температура сушильного шкафа: 30°C; длина волны детекции: 220 нм; растворитель А: 0,1% ТФА (трифторуксусная кислота) в воде; растворитель В: АСN (ацетонитрил); способ изократический, растворитель А 45%, растворитель В 55%; пик элюирования между 2,5 и 3,5 минутами). В общем, большинство составов в этом исследовании высвободило в основном весь (90-100%) АРІ в течение 240 минут. Оба состава Tween 20 (ОР31-01 и ОР32-01) показали медленную скорость высвобождения и высвободили больше, чем приблизительно 60% АРІ. В то время как составы с 7% Витамина Е ТРGS и 10% загрузкой лекарственного средства (ОР27-02) высвобождали в основном весь АРІ, составы с тем же самым поверхностно-активным веществом и 12% загрузкой лекарственного средства (ОР28-01) высвободили только приблизительно 60% АРІ. Оба состава Tween 80 (ОР33-01 и ОР21-01) высвобождали АРІ подобным образом (приблизительно 100% в течение 240 минут).

Пример 11. Испытания экструзии серия IV - Составы Tween 80

В этой серии изучали составы Tween 80, чтобы определить нужную температуру и уровни поверхностно-активного вещества для получения экструдатов, содержащих 12% (Таблица 7), 13% (Таблица 8), 14% (Таблица 9), и 15% (Таблица 10) соединения 5 в качестве АРІ. Все загрузки имеют 1% Аэросила в качестве глиданта.

Таблица 7  
Оценка уровня поверхностно-активного вещества, температура экструзии при 12% загрузке лекарственного средства

Загрузка	Полимер [%]	ПАВ [%]	Температура [°C]	Внешний вид
ОР65-01	78% Коллидон VA64	9% Tween 80	120°C	мутный
ОР65-02			130°C	мутный
ОР65-03			140°C	почти прозрачный
ОР65-04			150°C	почти прозрачный
ОР65-05			160°C	почти прозрачный
ОР66-01	80% Коллидон VA64	7% Tween 80	120°C	--
ОР66-02			130°C	--
ОР66-03			140°C	почти прозрачный
ОР66-04			150°C	прозрачный
ОР66-05			160°C	прозрачный
ОР66-06			170°C	прозрачный
ОР67-01	82% Коллидон VA64	5% Tween 80	130°C	-
ОР67-02			140°C	почти прозрачный
ОР67-03			150°C	почти прозрачный
ОР67-04			160°C	прозрачный
ОР67-05			170°C	прозрачный
ОР68-01	84% Коллидон VA64	3% Tween 80	130°C	-
ОР68-02			140°C	мутный
ОР68-03			150°C	почти прозрачный
ОР68-04			160°C	прозрачный
ОР68-05			170°C	прозрачный

Таблица 8  
Оценка уровня поверхностно-активного вещества, температура экструзии при 13% загрузке лекарственного средства

Загрузка	Полимер [%]	ПАВ [%]	Температура [°C]	Внешний вид
ОР69-01	77% Коллидон VA64	9% Tween 80	130°C	-
ОР69-02			140°C	-
ОР69-03			150°C	-
ОР70-01	79% Коллидон VA64	7% Tween 80	-	-
ОР71-01	81% Коллидон VA64	5% Tween 80	130°C	мутный
ОР71-02			140°C	мутный
ОР71-03			150°C	почти прозрачный

	0P71-04			160°C	прозрачный
	0P71-05			170°C	прозрачный
5	0P72-01	83% Коллидон VA64	3% Tween 80	130°C	-
	0P72-02			140°C	мутный
	0P72-03			150°C	мутный
	0P72-04			160°C	прозрачный
	0P72-05			170°C	прозрачный

Таблица 9  
Оценка уровня поверхностно-активного вещества, температура экструзии при 14% загрузке лекарственного средства

Загрузка	Полимер [%]	ПАВ [%]	Температура [°C]	Внешний вид	
0P73-01	76% Коллидон VA64	9% Tween 80	-	-	
0P74-01	78% Коллидон VA64	7% Tween 80	-	-	
10	80% Коллидон VA64	5% Tween 80	0P75-01	130°C	-
			0P75-02	140°C	мутный
			0P75-03	150°C	почти прозрачный
			0P75-04	160°C	прозрачный
			0P75-05	170°C	прозрачный
15	82% Коллидон VA64	3% Tween 80	0P76-01	130°C	-
			0P76-02	140°C	мутный
			0P76-03	150°C	почти прозрачный
			0P76-04	160°C	прозрачный
			0P76-05	170°C	прозрачный

Таблица 10  
Оценка уровня поверхностно-активного вещества, температура экструзии при 15% загрузке лекарственного средства

Загрузка	Полимер [%]	ПАВ [%]	Температура [°C]	Внешний вид	
0P77-01	75% Коллидон VA64	9% Tween 80	-	-	
0P78-01	77% Коллидон VA64	7% Tween 80	-	-	
20	79% Коллидон VA64	5% Tween 80	0P79-02	140°C	мутный
			0P79-03	150°C	почти прозрачный
			0P79-04	160°C	прозрачный
			0P79-05	170°C	прозрачный
			25	81% Коллидон VA64	3% Tween 80
0P80-03	150°C	почти прозрачный			
0P80-04	160°C	прозрачный			
0P80-05	170°C	прозрачный			
30					

Диспергируемость выбранных экструдатов проверяли, диспергируя эквивалент 25 мг соединения 5 в немолотом экструдате в 75 мл 0,1н. HCl при 37°C. После того, как образцы были в предварительно определенные моменты времени отобраны и проанализированы ВЭЖХ (Условия ВЭЖХ: Agilent серии 1100; Колонка: Phenomenex Gemini-NX3μ C18 110 A; поток: 0,3 мл/мин; объем инъекции: 5 мкл; температура сушильного шкафа: 30°C; длина волны детекции: 220 нм; растворитель А: 0,1% TFA (трифторуксусная кислота) в воде; растворитель В: ACN (ацетонитрил); способ изократический растворитель А 45%, растворитель В 55%; пик элюирования между 2,5 и 3,5 минутами). Результаты показали, что по меньшей мере экструдаты, полученные при 160°C высвобождали 80-100% API в течение 240 минут. В общем, составы с более высокой загрузкой лекарственного средства показали более низкую скорость высвобождения, и более высокий уровень поверхностно-активного вещества приводил к более высокой скорости высвобождения.

Пример 12. Фармакокинетический профиль экструдатов

На основании результатов испытания диспергируемости, фармакокинетическое исследование на собаках осуществляли для экструдатов трех составов:

Состав 1 (загрузка 0P21-02):

12% соединения 5, 80% коповидона, 7% Tween80, 1% Аэросила

Состав 2 (загрузка 0P27-01):

10% соединения 5, 82% коповидона, 7% Витамин Е TPGS, 1% Аэросила

Состав 3 (загрузка 0P38-01):

12% соединения 5, 78% коповидона, 7% Tween 80, 2% лаурогликоля, 1% Аэросила

Капсулы с дозировкой 50 мг получали, используя Аэросил/Маннит в качестве наполнителя. По две капсулы (100 мг) перорально вводили каждой из четырех собак гончей породы (два самца и две самки). Животных оставляли без пищи в течение ночи и давали пищу за 30 минут до введения и в течение продолжительности исследования. Плазменные образцы собирали в моменты времени 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 и 48 часов после введения. Уровень Соединения 5 в плазменных образцах анализировали с помощью LC-MS/MS (Таблица 11). Следующие первичные фармакокинетические параметры были определены:

AUC <sub>(0-Inf)</sub>	Область под кривой концентрация-время от времени 0 до бесконечности, рассчитанная как AUC <sub>(0-∞)</sub> =AUC <sub>last</sub> +(C <sub>last</sub> /K <sub>el</sub> ), где C <sub>last</sub> обозначает последнюю поддающуюся подсчету концентрацию
Дозонормализованная AUC <sub>(0-Inf)</sub>	Дозонормализованная область под кривой концентрация-время от времени 0 до бесконечности (AUC <sub>(0-∞)</sub> ): $AUC_{(0-Inf) \text{ норм}} = AUC_{(0-Inf)} * \frac{\text{нормализованная доза}}{\text{актуальная доза}}$
C <sub>max</sub>	Максимальная наблюдаемая плазменная концентрация
Дозонормализованная C <sub>max</sub>	Дозонормализованная максимальная наблюдаемая плазменная концентрация: $C_{\text{max норм}} = C_{\text{max}} * \frac{\text{нормализованная доза}}{\text{актуальная доза}}$
Точечная оценка	C <sub>max</sub> или AUC для экспериментального состава делили на C <sub>max</sub> эталонного состава отдельно для каждой собаки. Рассчитывали log этого отношения и затем среднее трансформированных значений log для всех собак высчитывали для каждого состава. Точечную оценку для C <sub>max</sub> или AUC определяли, высчитывая анти-log.
T <sub>max</sub>	Время максимальной плазменной концентрации

Таблица 11  
Фармакокинетические параметры капсул экструдата  
(Среднее (n=4) ± SEM)

	t <sub>1/2</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>	AUC <sub>(0-∞)</sub>	Точечная оценка	
	(ч)	(мкг/мл)	(ч)	(мкг·ч/мл)	C <sub>max</sub>	AUC <sub>(0-∞)</sub>
Состав 1	11,2	7,9±1,1	6,0±1,2	205,7±18,1	1,55	1,64
Состав 2	10,5	5,7±1,2	9,3±5,1	134,6±26,4	1,07	1,02
Состав 3	9,6	5,6±1,2	3,5±1,7	104,0±20,4	1,06	0,78
Липидный эталон	10,4	5,2±0,9	6,5±1,0	127,6±17,2	--	--

AUC и C<sub>max</sub> были подвергнуты нормализации к дозе 10 мг/кг.  
Точечные оценки были вычислены с неподвергнутыми нормализации данными.

Результаты показывают, что все четыре состава показали удовлетворительные фармакокинетические профили. Результаты Составов 2 и 3 были сопоставимы с эталонным липидным составом. Состав 1 показал исключительно более высокую фармакокинетическую скорость, чем эталон.

Пример 13. Исследования разделения фаз экструдатов Соединения 5

Чтобы исследовать потенциалы разделения фаз, дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) при циклических нагрузках проводили на экструдате Состав 1 в Примере 13. Экструдат размалывали, используя стандартную лабораторную шаровую мельницу, навешивали в закрытые тигли DSC и помещали в прибор (Mettler Toledo DSC 1/700/183). Образцы нагревали при температуре от -60°C до 100°C после охлаждения до -60°C (1 Цикл). Эту процедуру повторяли до 5 раз (5 Циклов). Результаты показали,



что экструдат Состав 1 был монофазной системой после производства, и разделение фаз вряд ли случится, когда состав хранится длительное время и в ускоренных условиях ниже или даже близко к его температуре стеклования.

Пример 14. Состав и условия крупномасштабной экструзии

5 Вследствие его результатов в исследовании ФК на собаках, Состав 1 (12% соединения 5, 80% коповидона, 7% Tween 80, 1% Аэросила) был выбран для более крупномасштабной продукции. Экструдер типа Micro 18 был оборудован системой

10 весового дозатора и каландром, чтобы обеспечить непрерывный процесс от смешивания до экструдирования линз в качестве промежуточного продукта. Эксперименты проводили, чтобы оценить влияние скорости подачи, скорости вращения шнеков и

15 температуры на качество продукта. Форма шнека (Micro 18-24) была выбрана вследствие хороших свойств смешивания. Образцы отбирали периодически каждые 30 минут в течение процесса и анализировали в отношении кристалличности, теста и содержания

20 воды. Параметры процесса были стабильными в течение всей процедуры, и продукт не показывал никакого значительного отклонения. Аналитические результаты на образцах подтверждали стабильность процесса. Условия экструдера для серийного производства были следующими:

Блок №	Установка	Диапазон
Блок 1	100°C	90-110°C
Блок 2-5	155°C	145-165°C
Блок 6 (фильера)	140°C	135-145°C
Скорость подачи	1,50 кг/ч	1,25-1,75 кг/ч
Скорость вращения	150 об/мин	140-160 об/мин

25 Ввиду результатов, полученных здесь, было определено, что дальнейшее увеличение масштаба было возможным при использовании этого или соответственно модифицированного режима процесса для большего экструдера (например, экструдера Micro 27).

Пример 15. Размалывание экструдата

30 Активные экструдаты соединения 5 из Состав 1 (температура стеклования (T<sub>g</sub>) приблизительно 78°C) в размерах нескольких сотен граммов размалывали, используя сита Quadro U5 Comil и Conidure (С тип) с размерами отверстия 813, 610 или 406 микрон. Сита с большим размером отверстия привели к увеличению величины частиц

35 размолотого экструдата. Не было никакого различия в гранулометрическом составе в начале пробега по сравнению с концом. Изменение в размалывании размера (от 127 г до 500 г) привело к незначительному изменению в гранулометрическом составе. Гранулометрический состав размалываемого соединения 5 и экструдатов плацебо измеряли лазерной дифракцией, используя Malvern Mastersizer 2000, и результаты представлены в Таблице 12.

40 Таблица 12  
Данные величины частиц для размолотых экструдатов

Размер загрузки (г)	Используемое сито (мкм)	Скорость импеллера (об/мин)	Образец	Размер частиц (в микронах)		
				d <sub>10</sub>	d <sub>50</sub>	d <sub>90</sub>
150	813	3500	Композит	119	407	802
153	610	3500	Композит	82	350	663
127	406	3500	Композит	32	156	360
500	406	3500	Начальный размер	45	184	381
500	406	3500	Конечный размер	33	182	391

45

В ходе процесса размалывания температура как сита, так и продукта достигла плато,

с температурой сита, максимизируемой при приблизительно 43°C и температурой продукта ниже 30°C. В этих условиях риск закупорки сита вследствие плавления экструдата был минимален. Сканирующая электронная микрофотография (SEM) показала, что все образцы были составлены из нерегулярных по форме частиц со смесью гладких поверхностей, поверхностей с адгезивными меньшими частицами и мелочью, и областей с конходиальными трещинами. Образец, полученный из сита 813 микрон, имел наименьшее количество мелких частиц.

#### Пример 16. Получение таблетки прессованием

Presster (Metropolitan Computing Corporation) использовался для проведения теста таблетирования. Прессование осуществляли, используя инструмент диаметром 10 мм с плоской поверхностью, с целевым весом таблетки от 360 мг до 370 мг и временем выдержки 6 мс. Альтернативно, таблетки могут быть прессованы вручную при использовании Carver Laboratory press Model C (Fred S. Carver Inc, asset # LC013794). Инструменты, используемые для прессования таблеток на 100 мг и на 50 мг, были P29628-10B и A-2238, соответственно. Различные составы соединения 5 оценивали, используя Presster (Таблица 13). Данные, полученные от прессования этих составов на моделирующем устройстве таблетующего пресса Presster, были собраны относительно 1) сжимаемости (твердая фракция как функция давления уплотнения); 2) уплотняемости (прочность при растяжении как функция твердой фракции); и 3) таблетуемости (прочность при растяжении как функция давления уплотнения).

Ингредиенты	Формула без наполнителя	Формула 5% SCC	Формула 15% DCP	Формула 20% DCP
Экструдат*	98,5	93,5	83,5	78,5
Кроскармеллоза натрия	0	5	0	0
Дикальций фосфат	0	0	15	20
Стеарилфумарат натрия	0,5	0,5	0,5	0,5
Аэросил (коллоидный диоксид кремния)	1	1	1	1
Всего	100	100	100	100

Экструдат API: 12% соединения 5, 7% Tween-80, 92% коповидона и 1% Аэросила  
 Экструдат плацебо: 7% Tween-80, 92% коповидона и 1% Аэросила

Было обнаружено, что прозрачность экструдатов имеет эффект на таблетуемость составов, полученных с 20%-ой Формулой DCP или с Формулой без наполнителя. Составы Соединения 5, полученные с использованием прозрачных экструдатов, в целом приводили к более высокой прочности при растяжении по диапазону давлений уплотнения (например, 50-400 МПа), чем полученные с использованием мутных экструдатов. При использовании 7%-ого Tween 80, экструдаты плацебо оставались мутными, даже когда температура экструзии была увеличена до 180°C. Сравнение таблетуемости между прозрачными и мутными экструдатами плацебо не было поэтому выполнено. Далее, смеси, полученные с мутными экструдатами плацебо, размолотыми в тех же самых условиях, как для прозрачных экструдатов соединения 5, оценивали в отношении таблетуемости с использованием Presster. Однако смеси плацебо не прессовали в достаточно прочные таблетки с 20%-ой Формулой DCP или с Формулой без наполнителя.

Добавление 5% кроскармеллозы натрия (SCC) к размолотому слегка мутному экструдату соединения 5 не показало никакого улучшения таблетуемости. Однако добавление 15% дикальций фосфата (DCP) к тому же самому размолотому экструдату

привело к улучшению таблетуемости. Далее, показано, что добавление 20% DCP к смеси экстрагранулярных размолотых экструдатов (с использованием сит на 406 и 610 мкм) соединения 5 улучшило таблетуемость. Экструдаты, размолотые через сита Comil с размерами отверстий более 406 микрон, все демонстрировали недостаточную таблетуемость с прочностью при растяжении меньше, чем 1 МПа в давлении уплотнения 200 МПа, даже с добавлением 20% DCP. Напротив, тонкий материал, размолотый через сита 406 микрон может сжиматься в относительно прочные таблетки (приблизительно 1,5 МПа прочности при растяжении при давлении уплотнения 200 МПа).

На основании результатов, приведенных выше, композицию ингредиентов таблетки определяли для клинических исследований (Таблица 14). Средняя твердость 50 мг таблеток соединения 5 составила 13 кр, средняя масса таблетки составила 532 мг и толщина таблетки составила приблизительно 5,2 мм. Рентгеновская томография не показала никаких внутренних трещин или щелей в таблетках на 50 мг.

Процесс	Компонент	Стандарт качества	Функция	% (вес/вес)	мг/таблетка
Экструдат	Соединение 5, свободное основание	Внутренний стандарт	Лекарственное вещество	9,420	50,0
	Коповидон	USP-NF/ Ph. Eur.	Полимерный носитель	62,800	333,3
	Полисорбат 80	USP-NF	ПАВ/ пластификатор	5,495	29,2
	Коллоидный диоксид кремния	USP-NF / Ph. Eur./ JP	Глидант	0,785	4,2
Пост-экструзионная обработка	Дикальций фосфат	USP, Ph. Eur.	Наполнитель	20,000	106,2
	Стеарил-фумарат натрия	USP-NF / Ph. Eur.	Лубрикант	0,500	2,7
	Коллоидный диоксид кремния	USP-NF / Ph. Eur./ JP	Глидант	1,000	5,3
Всего				100,000	530,9

#### Пример 17. Профиль растворения таблеток Соединения 5

Испытания на растворимость на таблетках Соединения 5 (50 мг) проводили, используя способ с прибором USP 2 в среде растворения 900 мл (0,05М буфер фосфата натрия, рН 6,8, с 0,2% SDS). Скорость лопасти составляла 75 об/мин в течение 180 минут, после которых она была увеличена до 150 об/мин. Образцы собирали в predetermined моменты времени, и концентрацию соединения 5 анализировали ВЭЖХ. В основном все соединение 5 (приблизительно 90-100%) было высвобождено из таблеток в течение 6-8 часов. Использование другой среды растворения (например, 0,05М буфер фосфата натрия, рН 6,8, 0,5% СТАВ, или 0,01н. HCl с 0,5% СТАВ) привело к подобным профилям растворения. Профиль растворения был независим от величины частиц размолотого экструдата, и добавление 20% DCP в качестве наполнителя после экструзии немного уменьшило скорость высвобождения лекарственного средства из таблетки. Далее, профиль растворения оставался неизменным после экспонирования к 25°C/60% относительной влажности в условиях открытой кюветы в течение 2 недель и значительного увеличения содержания влаги (>9%) в таблетках. Эти результаты показывают, что таблетки соединения 5 подвергаются эрозии, а не распадаются в течение растворения, и высвобождение лекарственного средства контролируется механизмом эрозии.

#### Пример 18. Профили фармакокинетики на собаках таблеток Соединения 5

Исследования на собаках проводили в группах по 6 собак. Собаки получили единственную пероральную дозу 100 мг состава липида (10 мг/мл в Cremophor EL:PEG-400:Олеиновая кислота, 10:10:80 по массе; дозированные в 10 мл/собака) в Период 1,

Состав без наполнителя (Пример 17) в Период 2 и Состав с 20% DCP (Пример 17) в Период 3. Период промывки в одну недели разделял смежные периоды дозирования. Собак держали без пищи в течение ночи, и пищу возвращали животным приблизительно за 30 минут до дозирования (корм для собак). Плазменные концентрации соединения 5 были определены HPLC-MS/MS при завершении периодов дозирования (Таблица 15). По сравнению с эталонным липидным составом, профили плазменной концентрации, полученные от этих двух таблеток, были подобными, с начальным  $T_{max}$  через 7-10 часов после дозирования с последующим вторым пиком через 12-24 часа. Пиковые концентрации, полученные от таблетки Состав с 20% DCP были немного более высокими, чем полученные от таблетки состава без наполнителя. Различие в AUC между этими двумя составами не было значительным. Точечные оценки для сравнения Состав С с липидным эталоном составляли в среднем 1,1 для  $C_{max}$  и 0,73 для AUC. Эти результаты подтверждают хорошую биодоступность API в этих таблетках и показывают, что добавление 20% DCP в качестве экстрагранулярного эксципиента таблетки не изменяло биодоступность API у собак.

Период	Состав	$t_{1/2}$ (ч)	$C_{max}$ (мкг/мл)	$T_{max}$ (ч)	AUC (мкг·ч/мл)	AUC/D (мкг·ч/мл на мг/кг)
1	Эталонный липидный состав	14,6	8,16 (1,24)	9,3 (1,6)	273 (48)	22,5 (2,9)
2	100 мг таблетка, состав без наполнителя	18,2	8,04 (1,60)	7,3 (3,7)	183 (36)	14,9 (2,3)
3	100 мг таблетка, состав с 20% DCP	14,4	9,34 (1,35)	9,8 (4,5)	195 (31)	16,2 (2,0)

Пример 19. Фармакокинетические профили у человека - Фаза 1 исследования соединения 5

Первая Фаза 1 исследования на человеке открытого типа проводилась для определения безопасности, РК, MTD и предварительного профиля эффективности соединения 5 у человека с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом (CLL; Ветвь А) или Неходжкинской лимфомой (NHL; Ветвь В). Три пациента были зарегистрированы в первом контингенте ветви CLL. Все пациенты имели синдром лизиса опухоли (TLS) после первой дозы соединения 5 (в форме таблетки на 50 мг).

Пациент 1: объемистое заболевание, начальная доза = 200 мг  
 Пациент 2: необъемистое заболевание, начальная доза = 200 мг  
 Пациент 3: объемистое заболевание, начальная доза = 100 мг

Схема дозирования ветви CLL была следующей: единственная доза в Неделю 1 День 3; ежедневное введение начинали в Неделю 1 День 1. Осуществление выборки ФК было сделано в Неделю 1 День 3 и Неделю 3 День 1.

У этих трех пациентов предварительные результаты ФК были получены от подвергнутых нормализации к дозе средних плазменных разовых концентраций профилей соединения 5, как показано в Таблице 16.

Неделя/ День	ID	Доза (мг)	$T_{max}$ (ч)	$C_{max}$ (мкг/мл)	$C_{max}/\text{Доза}$ (мкг/мл)/мг	$t_{1/2}$ (ч)	AUC* (мкг·ч/мл)	AUC/Доза (мкг·ч/мл)/мг	CL/F (л/ч)
Неделя 1 День -3	Пациент 1	200	6	0,73	0,0037	30,6	23,3	0,12	8,6
	Пациент 2	200	8	1,57	0,0079	50,9	76	0,38	2,6

	Пациент 3	100	8	1,19	0,0119	22,1	36,3	0,36	2,8
	N		3	3	3	3	3	3	3
	Среднее		7,3	-	0,008	30,7	-	0,29	4,7
	SD		1,2	-	0,004	12,6	-	0,15	3,4
	CV%		15,7	-	52,8	42,9	-	51,5	73,2
5	Неделя 3 День 1	101	150	8	1,34	0,0089	-	21,1	0,14
(*) AUC = AUC <sub>INF</sub> в Неделю 1 День-3 и AUC <sub>ss,24</sub> в Неделю 3 День 1									
(\$) Гармоническое среднее и псевдостандартное отклонение									

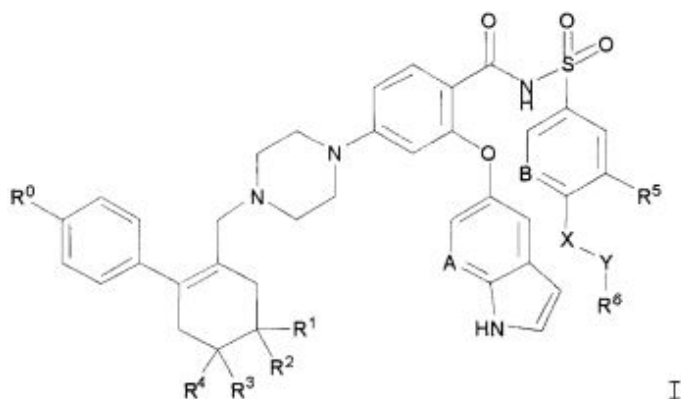
Как показано этими данными, соединение 5 достигает  $C_{\max}$  приблизительно за 7 часов. Предельный период полураспада соединения 5 составлял 31 час (который наблюдался как более длинный, чем предсказанное значение 15 часов). Наблюдаемый средний AUC, подвергнутый нормализации к дозе на 200 мг (58 мкг·ч/мл), был примерно в 2 раза выше, чем предсказанный AUC (30 мкг·ч/мл). Клиренс Соединения 5 составил 4,7 л/ч (который был меньше, чем предсказанное значение 10 л/ч).

Представляя элементы настоящего раскрытия или предпочтительных вариантов осуществления, форма единственного числа означает, что есть один или более элементов. Термины "включение", "включающий" и "имеющий" имеют включительное значение и означают, что могут быть дополнительные элементы кроме перечисленных элементов.

Поскольку различные изменения могут быть сделаны в вышеописанных аппаратах и способах без отхода от объема раскрытия, все объекты, содержащиеся в приведенном выше описании и показанные на сопутствующих фигурах, должны интерпретироваться как иллюстративные, а не ограничивающие.

### Формула изобретения

1. Твердая дисперсия для индукции апоптоза, включающая соединение Формулы I



где:

$R^0$  обозначает хлор;

$R^1$  и  $R^2$  обозначают H;

$R^3$  и  $R^4$  обозначают метил;

$A^1$  обозначает N, и  $A^2$  обозначает CH;

$R^5$  обозначает нитро;

X обозначает -NH-;

Y обозначает  $-(CH_2)_n-$  где  $n = 1$ ; и

$R^6$  выбран из группы, состоящей из тетрагидропиранила и 4-гидрокси-4-метилциклогексила;

или его фармацевтически приемлемую соль; причем соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль диспергированы в твердой матрице, которая включает (а) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый водорастворимый полимерный носитель и (b) по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество; и причем менее 5% соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли находится в кристаллической форме при наблюдении рентгеновской дифрактометрией;

причем соединение или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в количестве, эквивалентном количеству родительского соединения, от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый водорастворимый полимерный носитель присутствует в количестве от приблизительно 70% до приблизительно 85% по массе, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе.

2. Твердая дисперсия по п.1, в которой соединение Формулы I представляет собой 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Твердая дисперсия по п.1, в которой соединение Формулы I представляет собой 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси) бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Твердая дисперсия по п.1, в которой соединение Формулы I представляет собой 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Твердая дисперсия по п.1, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый водорастворимый полимерный носитель представляет собой коповидон.

6. Твердая дисперсия по п.5, в которой по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат.

7. Твердая дисперсия по п.6, дополнительно включающее по меньшей мере один глидант.

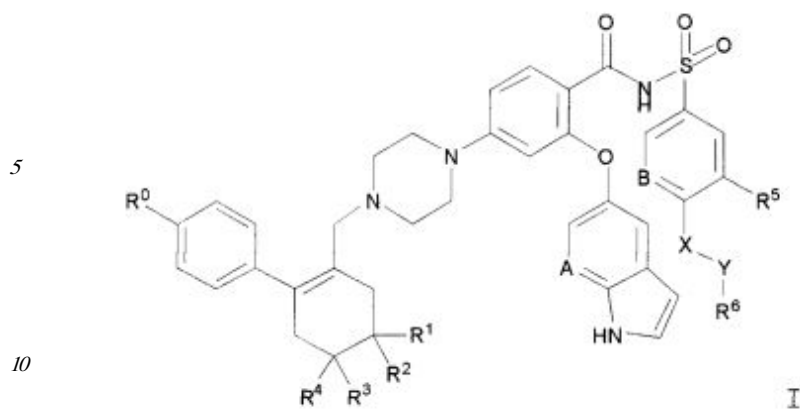
8. Твердая дисперсия по п.7, в которой по меньшей мере один глидант включает коллоидный диоксид кремния.

9. Способ получения твердой дисперсии по п.1, включающий:

(а) действие повышенной температуры на (i) активный фармацевтический ингредиент (API), который представляет собой соединение Формулы I

40

45



где:

$R^0$  обозначает хлор;

15  $R^1$  и  $R^2$  обозначают H;

$R^3$  и  $R^4$  обозначают метил;

$A^1$  обозначает N, и  $A^2$  обозначает CH;

$R^5$  обозначает нитро;

20 X обозначает -NH-;

Y обозначает  $-(CH_2)_n-$ , где  $n = 1$ ; и

$R^6$  выбран из группы, состоящей из тетрагидропиранила и 4-гидрокси-4-метилциклогексила;

25 или его фармацевтически приемлемую соль, (ii) фармацевтически приемлемый водорастворимый полимерный носитель и (iii) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество, с получением экструдированной полутвердой смеси;

(b) экструдирование полутвердой смеси; и

30 (c) охлаждение полученного экструдата с получением твердой матрицы, включающей фармацевтически приемлемый водорастворимый полимерный носитель и фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество и в которой соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль диспергированы в по существу некристаллической форме.

10. Способ по п.9, дополнительно включающий смешивание API, фармацевтически приемлемого водорастворимого полимерного носителя и фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества перед указанным действием повышенной температуры.

40 11. Способ по п.9, дополнительно включающий смешивание API, фармацевтически приемлемого водорастворимого полимерного носителя и фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества в течение действия повышенной температуры.

12. Способ по п.9, в котором указанная повышенная температура составляет от приблизительно  $70^\circ\text{C}$  до приблизительно  $250^\circ\text{C}$ .

13. Способ по п.9, в котором указанная повышенная температура составляет от приблизительно  $90^\circ\text{C}$  до приблизительно  $160^\circ\text{C}$ .

45 14. Способ по п.9, дополнительно включающий каландрирование экструдата до или в ходе охлаждения.

15. Способ по п.14, в котором каландрирование экструдата осуществляют до охлаждения.

16. Способ по п.15, в котором API представляет собой 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-илокси)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

5 17. Способ по п.15, в котором API представляет собой 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-илокси) бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

10 18. Способ по п.15, в котором API представляет собой 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-илокси)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Способ по п.16, в котором фармацевтически приемлемый водорастворимый полимерный носитель представляет собой коповидон.

15 20. Способ по п.19, в котором фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат.

21. Пригодная для пероральной доставки фармацевтическая лекарственная форма, включающая твердую дисперсию по п.1.

20 22. Пригодная для пероральной доставки фармацевтическая лекарственная форма по п.21, в которой твердая дисперсия включает 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-илокси)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

25 23. Пригодная для пероральной доставки фармацевтическая лекарственная форма по п.21, в которой твердая дисперсия включает 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-илокси)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

30 24. Пригодная для пероральной доставки фармацевтическая лекарственная форма по п.21, в которой твердая дисперсия включает 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-илокси)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

35 25. Пригодная для пероральной доставки фармацевтическая лекарственная форма по п.21, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимерный носитель представляет собой коповидон, и по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат.

26. Пригодная для пероральной доставки фармацевтическая лекарственная форма по п.21, причем лекарственная форма является капсулой.

40 27. Пригодная для пероральной доставки фармацевтическая лекарственная форма по п.21, причем лекарственная форма является таблеткой.

28. Пригодная для пероральной доставки фармацевтическая лекарственная форма по п.21, в которой разовая доза соединения Формулы I составляет от 10 мг до 1000 мг.

29. Твердая дисперсия по п.1 для применения в качестве лекарственного средства.

45 30. Твердая дисперсия по п.29, включающая 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-илокси)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.



31. Твердая дисперсия по п.29, включающая 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси) бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

5 32. Твердая дисперсия по п.29, включающая 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси) бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

33. Твердая дисперсия по п.29 для применения в лечении опухолевого заболевания.

10 34. Твердая дисперсия по п. 33 для применения в лечении опухолевого заболевания.

35. Твердая дисперсия по п.34, причем опухолевое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, мезотелиомы, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака яичника, рака молочной железы, рака матки, рака маточных труб, рака эндометрия, рака шейки  
15 матки, рака влагалища, рака вульвы, рака кости, рака толстой кишки, ректального рака, рака анальной области, рака желудка, желудочно-кишечного (желудочного, колоректального и/или дуоденального) рака, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака парашитовидной железы, рака надпочечника,  
20 саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, рака яичек, гепатоцеллюлярного (печени и/или желчного протока) рака, первичной или вторичной опухоли центральной нервной системы, первичной или вторичной опухоли головного мозга, болезни Ходжкина, хронического или острого лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, лимфоцитарной лимфомы, лимфобластного лейкоза,  
25 фолликулярной лимфомы, лимфоидных злокачественных процессов Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, множественной миеломы, рака полости рта, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого, рака почки и/или мочеточника, почечно-клеточного рака, рака почечной лоханки, опухолей центральной нервной системы, первичной лимфомы центральной  
30 нервной системы, неходжкинской лимфомы, опухолей спинного мозга, глиомы ствола мозга, аденомы гипофиза, адренокортикального рака, рака желчного пузыря, рака селезенки, холангиокарциномы, фибросаркомы, нейробластомы, ретинобластомы или их комбинаций.

36. Твердая дисперсия по п.35, причем опухолевое заболевание представляет собой  
35 лимфоидный злокачественный процесс.

37. Твердая дисперсия по п.36, причем лимфоидный злокачественный процесс представляет собой неходжкинскую лимфому.

38. Твердая дисперсия по п.35, причем опухолевое заболевание представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз или острый лимфоцитарный лейкоз.

40 39. Твердая дисперсия по п.33, причем твердая дисперсия предназначена для введения в дозе, эквивалентной дозе родительского соединения, от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг в сутки соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли при среднем интервале лечения от приблизительно 3 часов до приблизительно 7 дней.

45 40. Твердая дисперсия по п.33, причем твердая дисперсия предназначена для введения один раз в сутки в дозе, эквивалентной дозе родительского соединения, от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг в сутки соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

41. Твердая дисперсия по п.1, содержащая:

от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 40 вес. % 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси) бензамид или его фармацевтически приемлемой соли в эквиваленте количества

родительского соединения;  
от приблизительно 70 вес. % до приблизительно 85 вес. % полимерного носителя;  
от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 15 вес. % поверхностно-активного вещества; и

дополнительно содержащая от приблизительно 0.1 вес. % до приблизительно 2 вес. % глиданта.

42. Твердая дисперсия по п.41, содержащая:

от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 12 вес. % 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси) бензамид или его фармацевтически приемлемой соли в эквиваленте количества

родительского соединения;  
от приблизительно 75 вес. % до приблизительно 84 вес. % полимерного носителя;  
от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 12 вес. % поверхностно-активного

вещества; и

от приблизительно 0.5 вес. % до приблизительно 1.5 вес. % глиданта.

43. Твердая дисперсия по п.42, в которой полимерный носитель представляет собой коповидон, поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, и глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

44. Твердая дисперсия по п.43, содержащая:

12 вес. % 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)бензамид или его фармацевтически приемлемой соли в эквиваленте количества родительского соединения;

80 вес. % коповидона;

7 вес. % полисорбата; и

1 вес. % коллоидного диоксида кремния.

