Цей винахід стосується певних сполук імідазопіролопіридину, фармацевтичних композицій, що їх містять, способів їх отримання та способів їх застосування як інгібіторів JAK і лікування хворобливих станів, порушень і патологічних станів, опосередкованих JAK.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Внутрішні чинники, зовнішні чинники або комбінація обох чинників можуть спричиняти патологічні імунні відповіді в організмі або можуть бути пов'язані з їх розвитком. У результаті розвиваються патологічні стани, під час яких такі компоненти, як речовини і тканини, які зазвичай присутні в організмі, схильні до розвитку такої імунної відповіді. Ці стани зазвичай називають захворюваннями імунної системи. Оскільки задіяна імунна система організму, і оскільки пошкодження впливає на тканини організму, такі захворювання також називають аутоімунними захворюваннями. Оскільки така система й тканина є частиною одного й того ж самого організму, терміни "аутоімунне захворювання" і "захворювання імунної системи" використовують у цьому документі взаємозамінно, незалежно від того, що спричиняє патологічну відповідь імунної системи. Крім того, ідентифікуючі особливості або механізм імунної проблеми, що лежить у основі, не завжди є зрозумілими. Див., наприклад, D.J. Marks, et al., Crohn's disease: An immune deficiency state, Clinical Reviews in Allergy and Immunology 38(1), 20-31 (2010); J.D. Lalande, et al., Mycobacteria in Crohn's disease: How innate immune deficiency may result in chronic inflammation, Expert Reviews of Clinical Immunology 6(4), 633-41 (2010); J.K. Yamamoto-Furusho, et al., Crohn's disease: Innate immunodeficiency, World Journal of Gastroenterology, 12(42), 6751-55 (2006). У контексті цього документа термін "аутоімунне захворювання" не виключає станів, причини яких включають зовнішні чинники або агенти, такі як чинники навколишнього середовища або бактеріальні чинники, і внутрішні чинники, такі як генетична схильність. Відповідно, такий стан, як хвороба Крона (ХК), згадується в цьому документі як аутоімунне захворювання, незалежно від того, спричинене воно самим організмом, або його спричиняють зовнішні чинники. Див., наприклад, J. L. Casanova, et al., Revisiting Crohn's disease as a primary immunodeficiency of macrophages, J. Exp. Med. 206(9), 1839-43 (2009).

Серед різних побічних ефектів, спричинених аутоімунними захворюваннями, зазвичай спостерігається принаймні одне з наступного: пошкодження, а іноді й руйнування тканин і зміни в органах, які можуть вплинути на ріст і нормальне функціонування органів. Ілюстративні аутоімунні захворювання вражають більшість головних органів, ендокринні й екзокринні залози, кров і м'язи, а також низку систем, таких як травна, судинна, сполучна й нервова системи. Для лікування аутоімунних захворювань часто застосовують імуносупресивні види лікування.

Відомо безліч теорій, які пояснюють механізм виникнення аутоімунних захворювань, причому деякі з цих теорій зосереджені на ендогенних чинниках, а інші також включають екзогенні чинники. Вважається, що на молекулярному рівні сигнальний шлях Янус-кінази/трансдуктора сигналів і активатора транскрипції (JAK/STAT) відіграє важливу роль у передачі інформації від позаклітинних хімічних сигналів до ядра клітини, що призводить до регуляції генів, які беруть участь у певних видах клітинної діяльності, наприклад, у імунітеті. Цитокіни є прикладом позаклітинної молекули, яка відіграє важливу роль у сигнальній системі клітини. Цитокіни й хемокіни рекрутують лейкоцити, такі як нейтрофіли, щоб у остаточному підсумку спричинити пошкодження тканин за хронічних запальних захворювань.

Родина білків Янус-кінази (JAK) складається з 4 тирозинкіназ, JAK1, JAK2, JAK3 і Tyk2, які є центральними щодо внутрішньоклітинної передачі сигналів рецепторів цитокінів I типу і II типу. Термін "JAK" відноситься або до JAK1, JAK2, JAK3 чи Tyk2, або до будь-якої їхньої комбінації. Кожна JAK вибірково пов'язана з субодиницями рецептора, які піддаються димеризації (або мультимеризації) з утворенням функціональних рецепторів. Відповідно до публікації J.D. Clark, et al., Discovery and Development of Janus Kinase (JAK) Inhibitors for Inflammatory Diseases, J. Med. Chem. 57(12), 5023-38 (2014) "стадія активації відбувається тоді, коли цитокін зв'язується зі своїм рецептором, стимулюючи мультимеризацію (димеризацію або утворення комплексів більш високого порядку) субодиниць рецептора. Це наближає JAK, пов'язані з кожною найближчою субодиницею, одну до одної, що спричиняє низку подій фосфорилювання, що призводить у кінцевому підсумку до фосфорилювання й активації трансдукторів сигналів і активаторів білків транскрипції (STAT). Потім відбувається транслокація фосфорильованого димера STAT у ядро клітини, де він зв'язується з генами-мішенями, що модулюють їхню експресію». Опинившись у ядрі, STAT регулюють транскрипцію генів численних медіаторів запального процесу шляхом зв'язування зі специфічними сайтами розпізнавання на ДНК. Див., наприклад, публікацію J. Med. Chem. 57(12), 5023-38 (2014), процитовану вище. Існують важливі докази, що демонструють важливість шляху JAK/STAT для запальних, аутоімунних і онкологічних захворювань. Див., наприклад, M. Coskun, et al., Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease, Pharmacological Research 76, 1-8 (2013); і J.J. O'Shea, et al., JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer, The New England Journal of Medicine 368, 161-70 (2013).

Запальні захворювання кишечнику, включно з хворобою Крона й виразковим колітом (ВК), характеризуються рецидивуючим запаленням кишкового тракту, порушенням епітеліального бар'єру й

мікробним дисбактеріозом. Надмірна запальна відповідь у шлунково-кишковому тракті опосередковується декількома прозапальними цитокінами, включно з TNFα, IFN-γ, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IL-21 і IL-23, які впливають на клітини вродженої й адаптивної імунної системи, включно з Т- і В-лімфоцитами, епітеліальними клітинами, макрофагами й дендритними клітинами (ДК). Див., наприклад, публікацію Pharmacological Research 76, 1-8 (2013), процитовану вище; S. Danese, et al., JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: A hub for multiple inflammatory cytokines, American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology 310, G155-62 (2016); і M.F. Neurath, Cytokines in inflammatory bowel disease, Nature Reviews Immunology 14, 329-42 (2014).

Бажаними є профілактика й/або контроль такої надмірної запальної відповіді. У світлі механізму такої відповіді, як підсумовано вище, передбачається інгібування JAK (див. ілюстрацію на Фіг. 1 у формі ступінчастої стрілки, яка вказує на пан-інгібітор JAK, що ударяє по сигнальному шляху JAK/STAT, і запалення) для профілактики або контролю надмірної запальної відповіді. Інгібітори JAK, які інгібують множину таких білків JAK, згадуються в цьому документі як пан-інгібітори JAK. Приклади терапевтичної користі такої профілактики або контролю спостерігалися під час застосування тофацитинібу, перорально біодоступного пан-інгібітора JAK, схваленого в США для лікування ревматоїдного артриту, який наразі проходить стадію клінічної розробки для лікування виразкового коліту. У клінічному дослідженні фази 2 повідомляли про оцінювання клінічної ефективності, проведене в 194 пацієнтів із виразковим колітом від помірного до тяжкого ступеня. Див., наприклад, W.J. Sandborn, et al., Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis, The New England Journal of Medicine 367, 616-24 (2012). Опублікована інформація про це дослідження свідчить про те, що пацієнти, які отримували дози 0,5, 3, 10 і 15 мг два рази на добу (двічі на добу), досягли показника клінічної відповіді на рівні 32, 48, 61 і 78 % відповідно порівняно з 42 % у разі застосування плацебо. Додатково повідомлялося, що вторинна кінцева точка клінічної ремісії (показник за шкалою клініки Мейо ≤ 2 бали) становила 13, 33, 48 і 41 % порівняно з 10 %, які спостерігалися у разі застосування плацебо. Див, наприклад, публікацію в The New England Journal of Medicine 367, 616-24 (2012), процитовану вище. У клінічному дослідженні ВК фази 3 повідомлялося, що 88 із 476 пацієнтів досягли клінічної ремісії після 8 тижнів лікування тофацитинібом (10 мг двічі на добу) порівняно з 10 з 122 пацієнтів, які отримували лікування плацебо. Див. W.J. Sandborn, et al. Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: results from 2 phase 3 randomised controlled trials, J. Crohns Colitis 10, S15-S (2016). Звіти щодо хвороби Крона показують, що тофацитиніб також знаходився в стадії розробки для лікування ЗК; однак, як повідомляється, його дослідження було припинене через неможливість досягнення клінічної ефективності в 4-х тижневому клінічному дослідженні фази 2 для лікування ЗК від помірного до тяжкого ступеня. Див. W.J. Sandborn, et al., A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease, Clinical gastroenterology and hepatology: The official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 12, 1485-93 e2 (2014). Ґрунтуючись на інформації із загальнодоступної літератури, у даний час незрозуміло, чи стосується неефективність лікування ЗК тофацитинібом дизайну клінічного дослідження, механістичних відмінностей між ВК і ЗК, чи системних побічних явищ, що обмежують дозу. Див., публікацію Pharmacological Research 76, 1-8 (2013), процитовану вище; Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 12, 1485-93 e2 (2014), процитовану вище; і C.J. Menet, et al., Triazolopyridines as selective JAK1 inhibitors: from hit identification to GLPG0634, J. Med. Chem. 57, 9323-42 (2014). У світлі особливостей цього інгібітора JAK бажано знайти додаткові інгібітори JAK для профілактики й/або контролю надмірної запальної відповіді.

Повідомлялося про системні побічні явища в обох клінічних дослідженнях фази 2 і фази 3 лікування запального захворювання кишечнику (ЗЗК) тофацитинібом. Див. публікацію в The New England Journal of Medicine 367, 616-24 (2012), процитовану вище; Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 12, 1485-93 e2 (2014), процитовану вище; і J. Panes, et al. Efficacy and safety of oral tofacitinib for induction therapy in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: results of a Phase 2b randomised placebo-controlled trial, J. Crohns Colitis 10, S18-S19 (2016). Ці побічні явища включають зниження абсолютної кількості нейтрофілів (АКН), підвищення рівня загального холестерину (ліпідів низької й високої щільності), перфорацію кишечнику й інфекцію. Такі побічні явища узгоджуються з тими, що спостерігаються після лікування тофацитинібом у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) (див., наприклад, J.M. Kremer, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo, Arthritis and Rheumatism 60, 1895-905 (2009)), причому деякі з них, ймовірно, є результатом JAK2-залежного інгібування ЕРО, ТРО і колонієстимулювальних факторів (CSF-2 і GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор)) і/або JAK1-залежного інгібування IL-6. Див. публікацію Arthritis and Rheumatism 60, 1895–905 (2009), процитовану вище; і O.H. Nielsen, et al., Will novel oral formulations change the management of inflammatory bowel disease? Expert opinion on investigational drugs 25, 709-18 (2016).

Як показано на Фіг. 1, лікарський препарат для перорального застосування може в принципі проходити через шлунково-кишковий тракт від ротової порожнини до стравоходу (1), шлунку (2) через дванадцятипалу кишку (3) до порожньої кишки (4), потім в клубову кишку (5), а після цього в товсту кишку (6). Відносні площі поглинання для таких різних відділів становлять приблизно 60 % для порожньої кишки (4), приблизно 26 % для клубової кишки (5) і приблизно 13 % для товстої кишки (6). Абсорбція в цих різних ділянках шлунково-кишкового тракту може призвести до виникнення системного розподілу, що, у свою чергу, може призвести до небажаних побічних ефектів. Шлунково-кишковий тракт має дуже велику площу поверхні. Див., наприклад, H.F. Helander, et al., Surface area of the digestive tract - revisited, Scandinavian Journal of Gastroenterology 49(6), 681-89 (2014); і K.J. Filipski, et al., Intestinal Targeting of Drugs: Rational Design Approaches and Challenges Current Topics in Medicinal Chemistry 13, 776-802 (2013). Така значна площа поверхні абсорбції сприяє системному розподілу речовин, які можуть проходити через стінки різних ділянок кишкового тракту, а також потрапляти в кровотік, що, у свою чергу, може призвести до розвитку небажаних побічних ефектів системно розподіленої речовини. З метою ілюстративного спрощення системний розподіл представлено на Фіг. 1 пунктирними лініями зі стрілками як такий, що проникає через стінки товстої кишки, але такий розподіл не обмежується стінками товстої кишки, оскільки він також може відбуватися в стінках інших ділянок шлунково-кишкового тракту, показаних на Фіг. 1, наприклад у тонкому кишечнику. Також слід розуміти, що пунктирні лінії зі стрілками на Фіг. 1 представляють системний розподіл поза межами шлунково-кишкового тракту, оскільки такий системний розподіл, як відомо, пов'язаний із фізіологією шлунково-кишкового тракту, і такі пунктирні стрілки просто схематично вказують на такий системний розподіл у ілюстративній формі. Див., наприклад, публікацію Current Topics in Medicinal Chemistry 13, 777-80 (2013), процитовану вище, щодо опису кишкової тканини, транспорту через неї та метаболізму.

Однією з основних причин відхилення потенційних лікарських засобів є безпечність і переносимість. Див., наприклад, I. Kola, et al., Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? Nature Reviews Drug discovery 3, 711-5 (2004); M.J. Waring, et al., An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. Nature Reviews Drug Discovery 14, 475-86 (2015); M. Hay, et al., Clinical development success rates for investigational drugs, Nature Biotechnology 32, 40-51 (2014); і M.E. Bunnage, Getting pharmaceutical R&D back on target, Nature Chemical Biology 7, 335-9 (2011). Підвищення локальної концентрації сполуки в тканинах-мішенях, призначених для цього, одночасно з обмеженням впливу на інші тканини, може зменшити небажані побічні ефекти. Див., наприклад, V.P. Torchilin, Drug targeting. European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences11 Suppl 2, S81-91 (2000). Ця концепція була широко прийнята для деяких захворювань і тканин, таких як очі (див., наприклад, R. Gaudana, et al., Ocular drug delivery, The AAPS Journal 12, 348-60 (2010)), шкіра (див., наприклад, R. Folster-Holst, et al., Topical hydrocortisone 17-butyrate 21-propionate in the treatment of inflammatory skin diseases: pharmacological data, clinical efficacy, safety and calculation of the therapeutic index, Die Pharmazie 71, 115-21 (2016)) і легені (див., наприклад, J.S. Patil, et al., Pulmonary drug delivery strategies: A concise, systematic review, Lung India: official organ of Indian Chest Society 29, 44–9 (2012)). Подібно до цих підходів цільового впливу на тканини збільшення концентрацій лікарських засобів у кишечнику може одночасно обмежувати небажані рівні лікарського засобу в інших тканинах і збільшити межі безпеки. Див., наприклад, I.R. Wilding, et al., Targeting of drugs and vaccines to the gut, Pharmacology & Therapeutics 62, 97-124 (1994); D. Charmot, Non-systemic drugs: a critical review, Current Pharmaceutical Design 18, 1434-45 (2012); і Current Topics in Medicinal Chemistry 13, at 780 (2013), процитовану вище. Селективна щодо тканини модуляція мішеней у тканині шлунково-кишкового тракту за допомогою сполук, що досягають обмеженого системного впливу, може потенційно покращити терапевтичний індекс таких сполук для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, включно з виразковим колітом і хворобою Крона. Див., наприклад, O. Wolk, et al., New targeting strategies in drug therapy of inflammatory bowel disease: mechanistic approaches and opportunities, Expert Opin. Drug Deliv. 10(9), 1275-86 (2013). Термін "системні ефекти" використовується в цьому документі для позначення системного впливу й ефектів внаслідок будь-якого системного впливу, навіть якщо вони не завжди однакові.

Оскільки деякі відомі інгібітори JAK мають побічні ефекти, пов'язані з їхніми системними ефектами, бажано знайти нові інгібітори JAK у вигляді активних речовин для профілактики й/або контролю надмірної запальної відповіді, і при цьому потрібно усунути або зменшити їхні системні ефекти. Крім того, бажано знайти інгібітори JAK з локальним впливом на тканини шлунково-кишкового тракту й зі зменшеними системними ефектами для лікування таких станів, як, серед іншого, ЗЗК. Крім того, через роль, яку відіграють різні білки JAK, бажано знайти пан-інгібітори JAK.

Цільовий вплив на кишкову тканину в принципі може здійснюватися відповідно до багатьох стратегій. Див., наприклад, публікацію Current Topics in Medicinal Chemistry 13, 780-95 (2013), процитовану вище, в якій задуються посилання на підходи, що включають підходи з урахуванням фізико-хімічних властивостей, підходи, опосередковані перенесенням, підходи з використанням проліків, а також рецептурні й технологічні підходи. Однак визнано, що існує "низка проблем і

підводних каменів, які є властивими для програм націлювання на тканини" і, зокрема, для сполук, призначених для цільового впливу на кишечник, як описано в публікації Current Topics in Medicinal Chemistry 13, 795 (2013), процитованій вище.

Стани ЗЗК можуть поширюватися на велику кількість ділянок шлунково-кишкового тракту. Навіть якщо з метою ілюстративного спрощення в низхідній ободовій кишці на Фіг. 1 показано тільки ділянку захворювання товстого кишечнику (10), запальне захворювання кишечнику може вражати будь-яку ділянку шлунково-кишкового тракту, як у випадку хвороби Крона, або в прямій кишці і товстій кишці, так і у випадку виразкового коліту. Див., наприклад, веб-сайт NIDDK (Національний інститут цукрового діабету, захворювань органів травлення й нирок, Національні інститути охорони здоров'я, Міністерство охорони здоров'я і соціальних служб США, <http://spotidoc.com/doc/71780/crohns-disease---national-digestive-diseases-information>, інформацію та доступ перевірено станом на 29 листопада 2016 р. Ділянки, уражені хворобою ЗЗК можуть мати, наприклад, (знаходитися в клубовій кишці), клубово-товстокишкову локалізацію (вражати ділянки клубової й товстої кишок) і товстокишкову локалізацію (знаходитися в товстій кишці, як ілюстративно показано на прикладі низхідної ободової кишки на Фіг. 1). Таким чином, в деяких сценаріях перебігу захворювання може бути бажаною доставка лікарського засобу по всій або більшій частині кишкового тракту. В інших сценаріях перебігу захворювання може бути бажаним збільшити локальну концентрацію в будь-якій заданій частині шлунково-кишкового тракту. Проте в інших сценаріях перебігу може бути бажаним поєднання цих двох форм доставки в різних ділянках кишкового тракту.

Один із таких сценаріїв буде зосереджений на доставці активної речовини, яка має обмежені системні ефекти через обмежену абсорбцію під час проходження через шлунково-кишковий тракт, як показано на Фіг. 1 суцільною лінією зі стрілкою, і в той же час є доступною для дії на великих ділянках шлунково-кишкового тракту (ШКТ), тобто має характерну ознаку, яка згадується в цьому документі як "локальні ефекти в ШКТ". Через зниження системних ефектів для такої речовини можна оцінити більш широкий діапазон доз. Крім того, було б бажаним, щоб така активна речовина мала низьку проникність, тобто, щоб через стінку кишечнику в кровотік проходила тільки невелика її кількість, щоб обмежити небажані побічні ефекти в разі досягнення нецільових ділянок.

Крім того, інгібітори JAK розглядаються як потенційні засоби лікування інших захворювань. Вони розглядаються для використання в лікуванні офтальмологічних захворювань, включно з сухістю очей (Colligris, B., et al., Recent developments on dry eye disease treatment compounds, Saudi J. Ophthalmol. 28(1), 19-30 (2014)), мієлопроліферативних новоутворень, мієлопроліферативних захворювань (E.J. Baxter, et al., Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders, Lancet 365, 1054-1061 (2005); C. James, et al., A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera, Nature 434, 1144-1148 (2005); R. Kralovics, et al., A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders, N. Engl. J. Med. 352, 1779-1790 (2005); R. L. Levine, et al., Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis, Cancer Cell 7, 387-397 (2005); G. Wernig, et al., Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera, Cancer Cell 13, 311-320 (2008)), мієлопроліферативного синдрому, гострого мієлоїдного лейкозу, синдрому системної запальної відповіді, системного ревматоїдного артриту з початком у дитячому віці, ювенільного ідіопатичного артриту (H.W. Li, et al., Effect of miR-19a and miR-21 on the JAK/STAT signaling pathway in the peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis, Exp. Ther. Med. 11(6), 2531-2536 (2016)), реакцій гіперчутливості III типу, гіперчутливості IV типу, запалення аорти, іридоцикліту/увеїту/невриту зорового нерва, ювенільної спінальної м'язової атрофії, діабетичної ретинопатії, діабетичного захворювання нирок, включно з діабетичною нефропатією (F.C. Brosius, et al., JAK inhibition in the treatment of diabetic kidney disease, Diabetologia 59(8), 1624-7, (2016); C.C. Berthier, et al., Enhanced expression of Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway members in human diabetic nephropathy, Diabetes 58(2), 469-77, (2009); E.N. Gurzov, et al., The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes, FEBS J. 283(16), 3002-15 (2016)), мікроангіопатії, запалення (M. Kopf, et al., Averting inflammation by targeting the cytokine environment, Nature Reviews Drug Discovery 9, 703-718 (2010); J.J. O'Shea, et al., A new modality for immunosuppression: targeting the JAK/STAT pathway, Nature Rev. Drug Discov. 3, 555–564 (2004)) хронічного запалення, запального захворювання кишечнику, включно з виразковим колітом (ВК) і хворобою Крона (R.H. Duerr, et al., A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene, Science 314, 1461-1463 (2006); M. Coskun, et al., Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease, Pharmacol. Res. 76, 1-8 (2013); M.J. Waldner, et al., Master regulator of intestinal disease: IL-6 in chronic inflammation and cancer development, Semin. Immunol. 26(1), 75-9 (2014); S. Danese, et al., JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 310(3), G155-62 (2016); W. Strober, et al., Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases, Gastroenterology 140, 1756-1767 (2011)), алергічних захворювань, вітиліго, атопічного дерматиту (R. Bissonnette, et al., Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial, Br. J.

Dermatol. 175(5), 902-911 (2016); W. Amano, et al., JAK inhibitor JTE-052 regulates contact hypersensitivity by downmodulating T cell activation and differentiation, J. Dermatol. Sci. 84, 258-265 (2016); T. Fukuyama, et al., Topically Administered Janus-Kinase Inhibitors Tofacitinib and Oclacitinib Display Impressive Antipruritic and Anti-Inflammatory Responses in a Model of Allergic Dermatitis, J. Pharmacol. Exp. Ther. 354(3), 394-405 (2015)), осередкової алопеції (A.K. Alves de Medeiros, et al., JAK3 as an Emerging Target for Topical Treatment of Inflammatory Skin Diseases, PLoS One 11(10) (2016); L. Xing, et al., Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition, Nat. Med. 20(9), 1043-9 (2014)), дерматиту, склеродермії, гострого або хронічного імунного захворювання, пов'язаного з трансплантацією органів (P.S. Changelian, et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor, Science 302, 875-878 (2003); F. Behbod, et al. Concomitant inhibition of Janus kinase 3 and calcineurin-dependent signaling pathways synergistically prolongs the survival of rat heart allografts, J. Immunol, 166, 3724-3732 (2001); S. Busque, et al,. Calcineurin-inhibitor-free immunosuppression based on the JAK inhibitor CP-690,550: a pilot study in de novo kidney allograft recipients, Am. J. Transplant, 9, 1936-1945 (2009)), псоріатичної артропатії, артропатії при виразковому коліті, аутоімунної пухирчатки, аутоімунної гемолітичної анемії, ревматоїдного артриту (J.M. Kremer, et al., A randomized, double-blind placebo-controlled trial of 3 dose levels of CP-690,550 versus placebo in the treatment of active rheumatoid arthritis, Arthritis Rheum. 54 (короткий огляд щорічних зборів), L40 (2006); W. Williams, et al,. A randomized placebo-controlled study of INCB018424, a selective Janus kinase1&2 (JAK1&2) inhibitor in rheumatoid arthritis (RA), Arthritis Rheum. 58, S431 (2008); N. Nishimoto, et al., Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab, Ann. Rheum. Dis. 66(9), 1162-7 (2007)), інтерстиціального захворювання легень, пов'язаного з ревматоїдним артритом, системного червоного вовчака (A. Goropevšek, et al., The Role of STAT Signaling Pathways in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus, Clin. Rev. Allergy Immunol. (попередня публікація онлайн) < http://www.docguide.com/role-stat-signaling-pathways-pathogenesis-systemic-lupus-erythematosus?tsid=5 > від 23 травня 2016 р.; M. Kawasaki, et al., Possible role of the JAK/STAT pathways in the regulation of T cell-interferon related genes in systemic lupus erythematosus, Lupus. 20(12), 1231-9 (2011); Y. Furumoto, et al., Tofacitinib ameliorates murine lupus and its associated vascular dysfunction, Arthritis Rheumatol., (попередня публікація онлайн) < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429362 > від 18 липня 2016 р.)), захворювання легень, пов'язаного із системним червоним вовчаком, захворювання легень, пов'язаного з дерматоміозитом/поліміозитом, астми (K. Vale, Targeting the JAK/STAT pathway in the treatment of 'Th2-high' severe asthma, Future Med. Chem. 8(4), 405-19 (2016)), анкілозивного спондилоартриту (АС) (C. Thompson, et al., Anti cytokine therapy in chronic inflammatory arthritis, Cytokine 86, 92–9 (2016)), захворювання легень, пов'язаного з АС, аутоімунного гепатиту, аутоімунного гепатиту 1 типу (класичного аутоімунного або люпоїдного гепатиту), аутоімунного гепатиту 2 типу (гепатиту з антитілами до антигена мікросом печінки й нирок [LKM]), опосередкованої аутоімунними процесами гіпоглікемії, псоріазу (C.L. Leonardi, et al., Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1), Lancet 371, 1665-1674 (2008); G. Chan, et al., Dose-dependent reduction in psoriasis severity as evidence of immunosuppressive activity of an oral Jak3 inhibitor in humans, Am. J. Transplant. 6, S87 (2006); K.A. Papp, et al., Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study, Br. J. Dermatol. 167, 668-677 (2012); M. Cargill, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes, Am. J. Hum. Genet. 80, 273-290 (2007)), псоріазу 1 типу, псоріазу 2 типу, бляшкового псоріазу, хронічного бляшкового псоріазу від помірного до тяжкого ступеня, аутоімунної нейтропенії, аутоімунності сперматозоїдів, розсіяного склерозу (всіх підтипів, B.M. Segal, et al., Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study, Lancet Neurol. 7, 796-804 (2008); Z. Yan, et al., Role of the JAK/STAT signaling pathway in regulation of innate immunity in neuroinflammatory diseases, Clin. Immunol. (попередня публікація онлайн) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27713030>, інформацію та доступ перевірено станом на 3 жовтня 2016 р.; E. N. Benveniste, et al., Involvement of the janus kinase/signal transducer and activator of transcription signaling pathway in multiple sclerosis and the animal model of experimental autoimmune encephalomyelitis, J. Interferon Cytokine Res. 34(8), 577-88 (2014); Y. Liu, et al., Therapeutic efficacy of suppressing the Jak/STAT pathway in multiple models of experimental autoimmune encephalomyelitis, J. Immunol. 192(1), 59-72 (2014)), гострої ревматичної лихоманки, синдрому Шегрена, захворювання легень, пов'язаного із синдромом/хворобою Шегрена (T. Fujimura, et al., Significance of Interleukin-6/STAT Pathway for the Gene Expression of REG Iα, a New Autoantigen in Sjögren's Syndrome Patients, in Salivary Duct Epithelial Cells, Clin. Rev. Allergy Immunol. (попередня публікація онлайн) < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339601 > від 24 червня 2016 р.), аутоімунної тромбоцитопенії, нейрозапалення, включно з хворобою Паркінсона (Z. Yan, et al.,

публікація від 3 жовтня 2016 р., процитована вище). Повідомлялося, що інгібітори JAK на додаток до лікування запальних захворювань мають терапевтичне застосування в лікуванні раку. (S.J. Thomas, et al., The role of JAK/STAT signaling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumors, British J. Cancer 113, 365-71 (2015); A. Kontzias, et al., Jakinibs: A new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease, Current Opinion in Pharmacology, 12(4), 464-70 (Aug. 2012); M. Pesu, et al., Therapeutic targeting of JANUS kinases, Immunological Reviews, 223, 132-42 (Jun. 2008); P. Norman, Selective JAK inhibitors in development for rheumatoid arthritis, Expert Opinion on Investigational Drugs, 23(8), 1067-77 (Aug. 2014)). Крім того, інгібітори JAK можна використовувати для профілактики колоректального раку, оскільки зменшення запалення в товстій кишці може призвести до профілактики раку в цьому органі.

СТИСЛИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Варіанти втілення цього винаходу стосуються певних сполук імідазопіролопіридину, фармацевтичних композицій, що їх містять, способів їхнього отримання та способів їхнього застосування як інгібіторів JAK і для лікування хворобливих станів, порушень і патологічних станів, опосередкованих JAK.

Деякі варіанти втілення цього винаходу запропоновано у вигляді сполук формули I. Додаткові варіанти втілення цього винаходу запропоновано у вигляді сполук формули II. Терміни "сполуки цього винаходу" і "сполука цього винаходу" призначені для охоплення принаймні однієї сполуки, вибраної з наведеного нижче переліку сполук, або у формі, яка не містить розчинника, або в будь-якій із гідратованих й/або сольватованих форм, як проілюстровано в цьому документі.

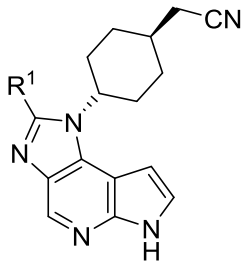
Цей винахід стосується сполук, фармацевтичних композицій, що їх містять, способів їхнього отримання й очищення, способів їхнього застосування як інгібіторів JAK і способів їхнього застосування для лікування хворобливих станів, порушень і патологічних станів, опосередкованих JAK.

Варіанти втілення цього винаходу демонструють ефекти пан-інгібування JAK з локальним впливом на ШКТ і низькими або незначними системними ефектами. Крім того, варіанти втілення цього винаходу з такими ознаками можна застосовувати перорально.

Додатковий варіант втілення цього винаходу являє собою спосіб лікування суб'єкта, який страждає на захворювання, порушення або патологічний стан або якому встановлено діагноз захворювання, порушення або патологічного стану, опосередкованого JAK, з використанням сполук за цим винаходом або активних агентів за цим винаходом.

Додаткові варіанти втілення, ознаки та переваги винаходу стануть очевидні з наступного детального опису та через практичну реалізацію винаходу.

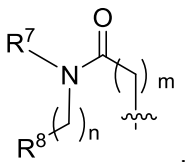
Варіант втілення цього винаходу стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі



I

де R^1 вибраний із групи, що складається з

(a)



,

де

m дорівнює 0 або 1;

n дорівнює 0 або 1;

R^7 і R^8 незалежно вибрані із групи, що складається з H, C_1–C_6алкілу, C_1–C_6пергалогеналкілу, C_3–C_{10}циклоалкілу, C_3–C_7гетероциклілу, фенілу й 5- або 6-членного гетероарилу;

де в кожному з указаних R^7 і R^8 кожен з C_1–C_6алкілу, C_1–C_6пергалогеналкілу, C_3–C_{10}циклоалкілу, C_3–C_7гетероциклілу, фенілу й 5- або 6-членного гетероарилу необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з галогену, –OH, –CN, C_1–C_4алкілу, –OC_1–

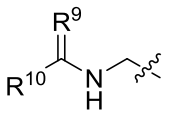
C_6алкілу, –OC_1–C_4пергалогеналкілу, фенілу, –О–піридину, –$Si(CH_3)_3$, –$(OCH_2CH_2)_2$–NH_2, –$C(O)NH_2$, –$C(OH)(CF_3)_2$, –$(CH_2)P(O)(OCH_2CH_3)_2$, CH_2CN і CH_2OH; або

R^7 і R^8 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне гетероциклічне кільце,

причому вказане 4-7-членне гетероциклічне кільце містить 1-2 гетероатоми, де вказані гетероатоми вибрані із групи, що складається з O, N і $S(O)_p$, p дорівнює 0, 1 або 2;

вказане 4-7-членне гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з OH, CN, CH_2OH, –$CH(CH_3)_2OH$, CH_2CN, –$C(O)CH_3$, C_1–C_6алкілу, морфоліно, C_1–C_3пергалогеналкілу, фенілу, бензилу, піридилу, фтору й OC_1–C_6 алкілу;

(b)

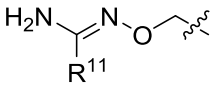


,

де R^9 вибраний із групи, що складається з NH, N–OH й O; і

R^{10} вибраний із групи, що складається з C_1–C_6 алкілу, C_3–C_{10}циклоалкілу, фенілу, бензилу, піразолілу, OC_1–C_6 алкілу, фенокси, NH_2, –$NHCH_2$–C_3–C_{10}циклоалкілу, –NHC_1–C_6алкілу й –NHфенілу; причому в указаному R^{10}, кожен з C_1–C_6 алкілу й фенілу незалежно необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з C_3–C_{10}циклоалкілу, піперидинілу, OH, CN й OC_1–C_6 алкілу;

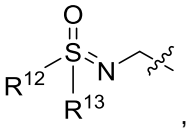
(c)



,

де R^{11} вибраний із групи, що складається з фенілу, C_3–C_{10}циклоалкілу й C_1–C_6 алкілу, причому в указаному R^{11}, C_1–C_6 алкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з OC_1–C_6 алкілу, C_3–C_{10}циклоалкілу й піперидинілу;

(d)



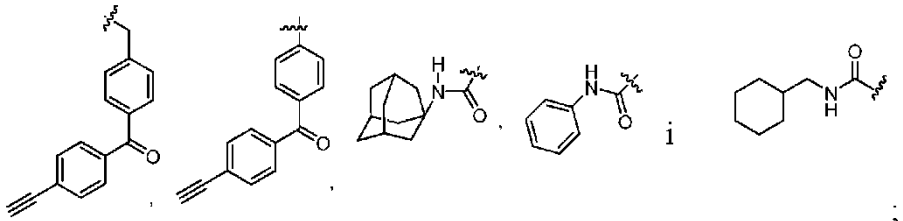
,

де R^{12} і R^{13} незалежно вибрані із групи, що складається з C_1–C_3алкілу й фенілу;

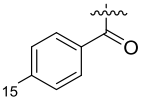
(e) CH_2OR^{14},

де R^{14} вибраний із групи, що складається з

C_1–C_6 алкілу, –$C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$,



;

(f) або циклогексилу, який необов'язково заміщений $Si(CH_3)_3$, або фенілу, який необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з –CN, SF_5, –4–SO_2CH_3–фенілу і  , де R^{15} вибраний із групи, що складається з H, –CN, CH_2OH і $-C\equiv CH$;

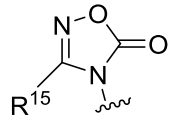
(g) 5- або 6-членного гетероарильного кільця HR, яке необов'язково містить 1-4 гетероатоми, вибрані із групи, що складається з O, N і S, вказане 5- або 6-членне гетероарильне кільце HR необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з галогену, C_3–C_4циклоалкілу, C_1–C_6алкілу, фенілу, –CH_2оксазолілу, –$CH_2C(O)NH$циклопропілу, –$CH_2C(O)_2CH_2CH_3$, –$CH_2C(CH_3)_2OH$, CN, NH_2, $NHCH_3$ і SCH_3;

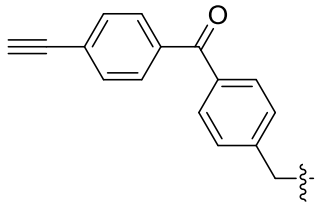
(h) C_4–C_7 гетероциклічного кільця, причому вказане C_4–C_7 гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з –$CO_2CH_2CH_3$, –SO_2CH_3, –$COCH_3$, $CH_2C(CH_3)_3$, $C(CH_3)_3$, CH_3, $C(O)CH_2CN$, $CH_2C(OH)(CH_3)_2$ і 4–CN–фенілу;

(i) –CH_2–NR^4R^5, де кожен з R^4 і R^5 незалежно вибраний із групи, що складається з H і SO_2R^6, де R^6 вибраний із групи, що складається з циклогексилу, фенілу, необов'язково заміщеного CN, і C_1–C_5алкілу, необов'язково заміщеного CN;

(j) –CH_2–A, де A вибраний із групи, що складається з

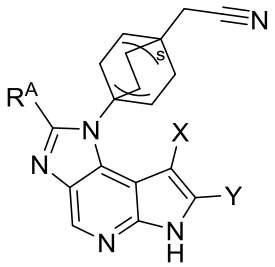
5-членного гетероарильного кільця, вибраного із групи, що складається з тіазоло, імідазолілу, піролілу й піразолілу;

гетероциклічного кільця  ; де R^{15} вибраний із групи, що складається з фенілу, циклопропілу й ізопропілу; і

 ; та

(k) $–(CH_2)_s–(OCH_2CH_2)_qOCH_3$, де s дорівнює 1 або 2, і q дорівнює 1, 2 або 3.

Додатковим варіантом втілення винаходу є сполука формули II або її фармацевтично прийнятна сіль



II

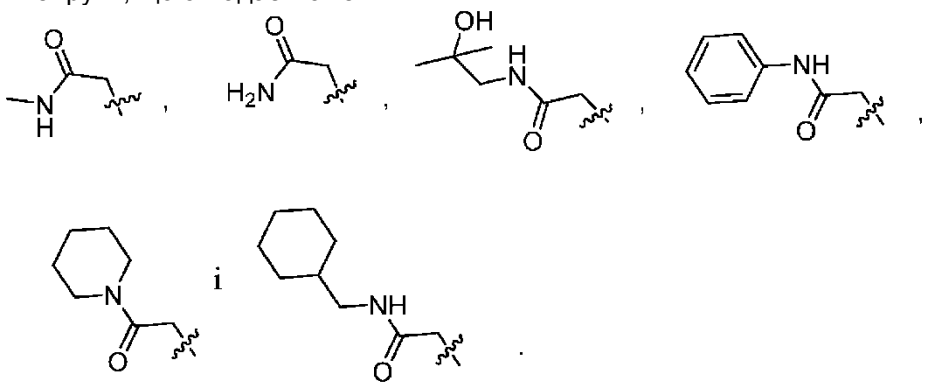
де s дорівнює 0 або 1, за умови, що,

коли s дорівнює 1, то X вибраний із групи, що складається з H, галогену й метилу;

коли s дорівнює 0, то X являє собою галоген або метил;

Y являє собою CH_3 або H; і

R^A вибраний із групи, що складається з



СТИСЛИЙ ОПИС ФІГУР

Фіг. 1.

Принципова схема частини шлунково-кишкового тракту людини, представлена у вигляді розтягнутої візуалізації без масштабування. Дванадцятипала кишка (3), порожня кишка (4) і клубова кишка (5) (усі показані схематично) утворюють тонкий кишечник після шлунка (2) й стравоходу (1). Товстий кишечник містить товсту кишку (6), яка, у свою чергу, включає сліпу кишку (7) і червоподібний відросток (не показаний), висхідну ободову кишку, поперечну ободову кишку, низхідну ободову кишку, сигмоподібну ободову кишку (петлю в ній не показано) і пряму кишку (11). Поперечна ободова кишка - це частина між правим (8) і лівим (9) згинами товстої кишки, висхідна ободова кишка проходить від сліпої кишки (7) до правого згину (8) товстої кишки, а низхідна ободова кишка проходить від лівого згину (9) товстої кишки до прямої кишки (11). Для зручності проілюстровані різні картини розподілу з посиланням на товсту кишку, але вони також можуть відноситися до інших ділянок шлунково-кишкового тракту. З метою ілюстративного спрощення системний розподіл представлено на Фіг. 1 пунктирними лініями зі стрілками як такий, що проникає через стінки товстої кишки, але такий розподіл не обмежується стінками товстої кишки, оскільки він також може відбуватися в стінках інших ділянок шлунково-кишкового тракту, показаних на Фіг. 1, наприклад у тонкому кишечнику. З метою

ілюстративного спрощення розподіл із проникненням у деякі тканини представлено на Фіг. 1 суцільними лініями зі стрілками як такий, що проникає в тканину товстої кишки, але таке проникнення не обмежується тканиною товстої кишки, оскільки він також може відбуватися в тканинах інших ділянок шлунково-кишкового тракту, показаних на Фіг. 1, наприклад, у тканині тонкого кишечнику. Ефект варіанту втілення інгібітора JAK за цим винаходом ілюстративно показаний як порушення сигнального шляху JAK/STAT, яке в іншому випадку могло б призвести до запалення, пов'язаного з запальним захворюванням кишечнику (ЗЗК), таким як хвороба Крона або виразковий коліт. Як приклад, але не як обмеження, ділянку захворювання ілюстративно показано як ділянку захворювання товстого кишечнику (10) в низхідній ободовій кишці.

Фіг. 2.

Принципова схема, що показує отримання/взаємоперетворення варіантів втілення сполуки з прикладу 1.

Фіг. 3.

Накладення картин високопродуктивного рентгенодифракційного аналізу порошку (HT-XRPD) для наступних варіантів втілення сполуки з прикладу 1, знизу вгору: 1s, 2 (отримано шляхом урівноваження за кімнатної температури в 1,4-діоксані), 3b (отримано шляхом термоциклювання в циклогексаноні), 1b+4 (отримано шляхом охолоджувальної кристалізації в мкл масштабі в метанолі/воді (50/50, об./об.)), 5 (отримано шляхом термоциклювання в хлороформі), 6 (отримано шляхом охолоджувальної кристалізації в мл масштабі в ацетонітрилі), 7 (отримано з 1s+7, що, у свою чергу, отримано шляхом урівноваження розчинника в гептані), 7 (отримано шляхом десольватації 1s+7, що, у свою чергу, отримано шляхом урівноваження розчинника в гептані), 8 (отримано шляхом десольватації варіанта втілення 5 за допомогою циклічної диференційної сканувальної калориметрії) і 9 (отримано шляхом десольватації варіанта втілення 2 за допомогою циклічної диференційної сканувальної калориметрії).

Фіг. 4.

Накладення картин високопродуктивного рентгенодифракційного аналізу порошку (HT-XRPD) для наступних варіантів втілення сполуки з прикладу 1, знизу вгору: 1s (вихідний матеріал), 1a (отримано після піддавання впливу умов прискореного старіння (УПС) (40 °C і 70 % відносної вологості) декількох форм зразків варіанта втілення 1s), 1b (отримано шляхом урівноваження розчинника за кімнатної температури в толуолі), 1c (отримано шляхом охолоджувальної кристалізації в мкл масштабі в етилацетаті/1,4-діоксані (50/50, об./об.)), 1d (отримано шляхом охолоджувальної кристалізації в мкл масштабі в ацетонітрилі/хлороформі (50/50, об./об.)), 1e (отримано шляхом охолоджувальної кристалізації в мкл масштабі в етилацетаті/1,4-діоксані (50/50, об./об.)), 1f (отримано шляхом урівноваження розчинника за кімнатної температури в п-ксилолі), 1g (отримано шляхом урівноваження розчинника за 50 °C в анізолі), 1 h (отримано шляхом охолоджувальної кристалізації в мкл масштабі в п-ксилолі).

Фіг. 5.

Накладення картин високопродуктивного рентгенодифракційного аналізу порошку (HT-XRPD) для наступних варіантів втілення сполуки з прикладу 1, знизу вгору: 1s, 3b (отримано шляхом термоциклювання в циклогексаноні), 3c (отримано шляхом охолоджувальної кристалізації в мкл масштабі в 1,4-діоксані), 3d (отримано шляхом охолоджувальної кристалізації з сортуванням у мкл масштабі в тетрагідрофурані) і 3e (отримано шляхом термоциклювання в ізобутанолі).

Фіг. 6.

Дифрактограми HR-XRPD варіанта втілення 1s у його початковій формі (1s) після чотиридобового впливу за температури 40 °C і відносної вологості 70 % (1s 70RH) і після чотиридобового впливу за температури 25 °C і відносної вологості 100 % (10).

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У контексті цього опису терміни "включає", "містить" і "складається з" використовують у їхньому відкритому, необмежувальному значенні.

Якщо в особливих випадках використання не наведене специфічне визначення, термін "нижчий алкіл" або "нижній алкіл" відноситься до алкільної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 8 атомів вуглецю в ланцюзі. Приклади алкільних груп включають метил (Me), етил (Et), н-пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил (tBu), пентил, ізопентил, трет-пентил, гексил, ізогексил, і групи, які в світлі компетенції середнього фахівця в цій галузі й запропонованих у цьому документі ідей, можуть вважатися еквівалентними будь-якому з вищенаведених прикладів. "C_{1-4}алкіл" відноситься до алкільної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю в ланцюзі.

Термін "алкокси" включає алкільну групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом із кінцевим киснем, що зв'язує алкільну групу з рештою молекули. Алкокси включає метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, трет-бутокси, пентокси тощо.

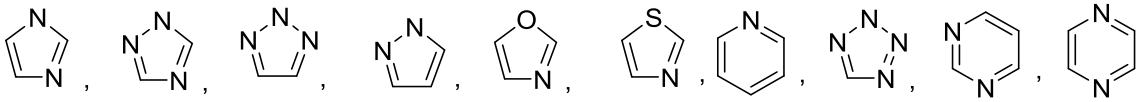
Термін "арил" стосується моноциклічного, ароматичного вуглецевого кільця (кільцевої структури, усі атоми кільця якої є атомами вуглецю), що має 6 атомів на кільце. (Атоми вуглецю в арильних

групах є SP^2-гібридизованими.)

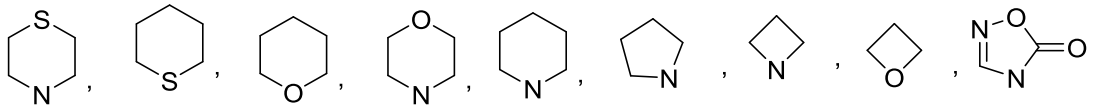
Термін "феніл" представляє наступний фрагмент:

.

Використовуваний в цій заявці термін "гетероарил" означає моноциклічний гетероцикл (кільцеву структуру, що має в кільці атоми, вибрані з-поміж атомів вуглецю і до чотирьох гетероатомів, вибраних з-поміж азоту, кисню й сірки), що містить від 5 до 6 атомів у кільці на гетероцикл. Типові приклади гетероарильних груп включають такі групи у формі відповідним чином пов'язаних фрагментів:

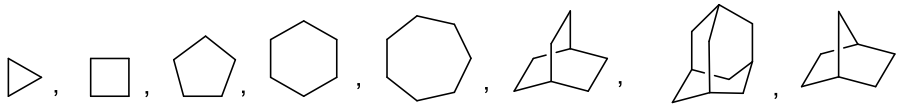


"Гетероциклоалкіл" означає моноциклічну кільцеву структуру, яка є насиченою або частково насиченою і містить від 4 до 6 атомів у структурі кільця, вибраних з-поміж вуглецю, кисню й азоту. Типові приклади включають такі групи у формі відповідним чином зв'язаних фрагментів:



Термін "ціано" стосується групи –CN.

Термін "циклоалкіл" стосується насиченого або частково насиченого моноциклічного конденсованого поліциклічного або спірополіциклічного вуглецевого кільця, що має від 3 до 12 атомів кільця на вуглецевий цикл. Типові приклади циклоалкільних груп включають наступні групи у формі відповідним чином зв'язаних фрагментів:



Термін "галоген" представляє хлор, фтор, бром або йод. Термін "галоген" стосується хлору, фтору, брому або йоду.

Термін "пергалогеналкіл" або "галогеналкіл" стосується алкільної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю в ланцюзі з атомами водню, необов'язково заміщеними на атоми галогенів. Термін "$C_{1–4}$галогеналкіл" у цьому документі стосується алкільної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 4 атомів вуглецю в ланцюзі з атомами водню, необов'язково заміщеними на атоми галогенів. Термін "$C_{1–6}$галогеналкіл" у цьому документі стосується алкільної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю в ланцюзі з атомами водню, необов'язково заміщеними на атоми галогенів. Приклади "пергалогеналкільних", "галогеналкільних" груп включають трифторметил (CF_3), дифторметил (CF_2H), монофторметил (CH_2F), пентафторетил (CF_2CF_3), тетрафторетил ($CHFCF_3$), монофторетил (CH_2CH_2F), трифторетил (CH_2CF_3), тетрафтортрифторметилетил ($CF(CF_3)_2$), і групи, які в світлі компетенції середнього фахівця в цій галузі й запропонованих у цьому документі ідей, можуть вважатися еквівалентними будь-якому з вищенаведених прикладів.

Фахівцям у цій галузі буде зрозуміло, що перераховані або проілюстровані вище типи гетероарильних, циклоалкільних і гетероциклоалкільних груп не є вичерпними, і в обсязі цих визначених термінів можуть бути вибрані додаткові типи.

Термін "заміщений" означає, що зазначена група або фрагмент має один або більше замісників. Термін "незаміщений" означає, що зазначена група не має замісників. Термін "необов'язково заміщений" означає, що зазначена група є незаміщеною або має один або більше замісників. Якщо термін "заміщений" використовується для опису структурної системи, це означає, що заміщення відбувається в будь-якому положенні системи, яке допускається валентністю.

Кожна з наведених у цій заявці формул представляє як сполуки зі структурами, описаними вказаною структурною формулою, так і деякі варіанти або форми подібних структур. Певні структури можуть існувати у вигляді таутомерів. Крім того, аморфна форма, гідрати, сольвати, поліморфи й псевдополіморфи таких сполук за цим винаходом і їхні суміші також розглядаються як частини цього винаходу.

У цьому документі посилання на сполуку означає посилання на будь-яке з наступного: (a) дійсно зазначена форма такої сполуки, та (b) будь-яка форма такої сполуки в тому середовищі, в якому розглядалася ця сполука в момент найменування. Наприклад, у цьому документі посилання на таку сполуку, як R–COOH, включає посилання на будь-яку одну зі сполук, наприклад, $R–COOH_{(т)}$, $R–COOH_{(роз)}$ і $R–COO^-_{(роз)}$. У цьому прикладі $R–COOH_{(т)}$ стосується твердої сполуки, яка може бути, наприклад, у формі таблетки або деякої іншої фармацевтичної композиції або препарату; $R–COOH_{(роз)}$ стосується недисоційованої форми вказаної сполуки в розчиннику; а $R–COO^-_{(роз)}$ стосується

дисоційованої форми вказаної сполуки в розчиннику, наприклад, дисоційованої форми вказаної сполуки у водному середовищі, причому така дисоційована форма походить від R–COOH, від її солі або від будь-якого іншого компонента, який дає на виході $R–COO^-$ після дисоціації в обговорюваному середовищі. В іншому прикладі такий вираз, як "піддавання компонента впливу сполуки формули R–COOH" стосується піддавання такого компонента впливу форми, або форм, сполуки R–COOH, що існує, або існують, у тому середовищі, де здійснюється такий вплив. В іншому прикладі такий вираз, як "приведення компонента в реакцію зі сполукою формули R–COOH", стосується реакції (a) такого компонента у відповідній хімічній формі, або формах, такого компонента, яка існує або, які існують, у тому середовищі, де відбувається така реакція, з (b) відповідною хімічною формою, або формами, сполуки R–COOH, яка існує, або які існують, у тому середовищі, де відбувається така реакція. У цьому зв'язку, якщо подібна структурна одиниця знаходиться, наприклад, у водному середовищі, мається на увазі, що сполука R–COOH знаходиться в тому ж самому середовищі і, таким чином, компонент піддається дії таких молекул, як $R–COOH_{(вод)}$ і/або $R–COO^-_{(вод)}$, де нижній індекс "$_{(вод)}$" означає "водний" відповідно до його традиційного значення в хімії та біохімії. У цих номенклатурних прикладах було вибрано функціональну групу карбонової кислоти; проте такий вибір не є обмеженням, а тільки ілюстрацією. Мається на увазі, що аналогічні приклади можуть бути наведені й для інших функціональних груп, які включають, серед іншого, членів гідроксильної групи, азотної основної групи, наприклад, в амінах, а також будь-які інші групи, які відомим чином взаємодіють або перетворюються в середовищі, де перебуває ця сполука. Подібні взаємодії та перетворення включають, серед іншого, дисоціацію, асоціацію, таутомеризм, сольволіз, включно з гідролізом, сольватацію, включно з гідратацією, протонування та депротонування. У цьому документі не пропонуються додаткові приклади щодо цього, тому що ці взаємодії та перетворення в заданому середовищі добре відомі фахівцям у цій галузі.

Будь-яка наведена в цьому документі формула також призначена представляти як радіоактивно немічені форми, так і мічені ізотопами форми сполук. Мічені ізотопами сполуки мають структури, зображені формулами, наведеними в цьому документі, за винятком випадків, коли один або більше атомів заміщені атомом, що має вибрану атомну масу або масове число в збагаченій формі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки цього винаходу у формі, що перевищує показники розповсюдженості в природі, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту й кисню, такі як ^2H, ^3H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O і ^{17}O відповідно. Такі мічені ізотопами сполуки є корисними в дослідженнях метаболізму (переважно з використанням ^{14}C), дослідженнях кінетики реакції (з використанням, наприклад, дейтерію (тобто, D або ^2H); або тритію (тобто, T або ^3H)), методиках виявлення або візуалізації [таких як позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ)], включно з аналізами розподілу в тканинах лікарського засобу або субстрату, або в променевій терапії пацієнтів. Зокрема сполука, мічена як ^{18}F або ^{11}C, може бути особливо переважною для досліджень ПЕТ або ОФЕКТ. Додатково заміщення важчими ізотопами, такими як дейтерій (тобто ^2H), може надати деякі терапевтичні переваги внаслідок більш високої метаболічної стабільності, наприклад, локального збільшення періоду напіврозпаду in vivo або зниження необхідного дозування. Мічені ізотопами сполуки за цим винаходом зазвичай можуть бути отримані шляхом втілення способів, розкритих у схемах або в прикладах і препаратах, описаних нижче, шляхом заміщення загальнодоступного, міченого ізотопом реагенту на немічений ізотопом реагент.

Термін "$C_{n–m}$алкіл" означає аліфатичний ланцюг, або прямий, або розгалужений, що має загальне число N вуглецевих членів у ланцюгу, яке задовольняє умові $n \le N \le m$, причому $m > n$.

Термін "таутомери" відноситься до сполук, які являють собою взаємозамінні форми структури конкретної сполуки, і які відрізняються зміщенням атомів водню й електронів. Таким чином, дві структури, які містять в різних положеннях представника H, можуть перебувати в рівновазі з дотриманням у той самий час правил валентності. Наприклад, еноли й кетони являють собою таутомери, оскільки відбувається їхнє швидке взаємоперетворення внаслідок обробки кислотою або основою.

Деякі приклади містять хімічні структури, які зображені як (Z*) або (E*). Коли (Z*) або (E*) використовується в назві сполуки, абсолютна геометрія відповідного подвійного зв'язку невідома. Сполука являє собою чистий окремий ізомер, але абсолютна конфігурація не встановлена. Таким чином, сполука, позначена як (Z*), відноситься до сполуки з абсолютною конфігурацією або (Z), або (E), а сполука, позначена як (E*), відноситься до сполуки з абсолютною конфігурацією або (Z), або (E). У випадках, коли абсолютна геометрія була підтверджена, структури називають з використанням (Z) і (E).

Сполуки цього винаходу можуть мати один або більше асиметричних центрів; відповідно, такі сполуки можна отримати у вигляді окремих (R)- або (S)-стереоізомерів або у вигляді їхніх сумішей.

Якщо не зазначено інше, вважається, що опис або назва конкретної сполуки в описі винаходу й у пунктах формули винаходу включають як окремі енантіомери, так і їхні суміші, рацемічні або інші. Способи визначення стереохімічної конфігурації й розділення стереоізомерів добре відомі в цій галузі.

В іншому прикладі до цього документа включена цвітеріонна сполука шляхом посилання на

сполуку, яка, як відомо, утворює цвітеріон, навіть якщо вона явно не згадується в своїй цвітеріонній формі. Такі терміни "цвітеріон", "цвітеріони", а також їхні синоніми цвітеріонна (-і) сполука (-и) є стандартними рекомендованими IUPAC термінами, які добре відомі й є частиною стандартних наборів визначених наукових термінів. У цьому зв'язку терміну "цвітеріон" присвоєно ідентифікатор назви CHEBI:27369 молекулярних об'єктів у Словнику хімічних об’єктів біологічного інтересу (ChEBI). Як загалом добре відомо, цвітеріон або цвітеріонна сполука являє собою нейтральну сполуку, що має формальні одиничні заряди протилежних знаків. Іноді такі сполуки називаються терміном "внутрішні солі". У низці джерел такі сполуки називаються "диполярними іонами", хоча в інших джерелах останній термін вважається неправильним. Як конкретний приклад, аміноетанова кислота (амінокислота гліцин) має формулу H_2NCH_2COOH і в деяких середовищах (у цьому випадку в нейтральному середовищі) існує у формі цвітеріону $^+H_3NCH_2COO^-$. Цвітеріони, цвітеріонні сполуки, внутрішні солі й диполярні іони у відомих і добре відомих значеннях цих термінів входять до обсягу цього винаходу, як у будь-якому випадку зрозуміло середньому фахівцю в цій галузі. Оскільки немає необхідності називати кожний окремий варіант втілення, який може уявити собі середній фахівець у цій галузі, у цьому документі не наводяться в явному вигляді структури цвітеріонних сполук, пов'язаних зі сполуками цього винаходу. Проте всі такі структури є частиною варіантів втілення цього винаходу. У зв'язку цим у цьому документі не запропоновано додаткових прикладів, оскільки взаємодії та перетворення в даному середовищі, що призводять до утворення різних форм даної сполуки, відомі будь-якому середньому фахівцеві в цій галузі.

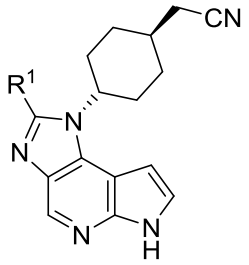
При посиланні на будь-яку формулу, наведену в цьому документі, вибір конкретного фрагмента з переліку можливих видів для визначеного змінного елемента не призначений для визначення такого ж вибору виду для змінного елемента, що з'являється в іншому місці. Іншими словами, якщо змінна з'являється більше ніж один раз, вибір молекули із зазначеного переліку не залежить від вибору молекули для такої ж змінної, що знаходиться у будь-якому іншому місці формули, якщо не вказано інше.

Як перший приклад з термінології замісників, якщо замісник $S^1_{приклад}$ є одним з S_1 і S_2, а замісник $S^2_{приклад}$ є одним з S_3 і S_4, ці позначення відносяться до варіантів втілення цього винаходу, поданих відповідно до вибору: $S^1_{приклад}$ є S_1, а $S^2_{приклад}$ є S_3; $S^1_{приклад}$ є S_1, а $S^2_{приклад}$ є S_4; $S^1_{приклад}$ є S_2, а $S^2_{приклад}$ є S_3; $S^1_{приклад}$ є S_2, а $S^2_{приклад}$ є S_4; і еквівалентами кожного такого вибору. Відповідно, скорочена термінологія "$S^1_{приклад}$ є одним з S_1 і S_2, а $S^2_{приклад}$ є одним з S_3 і S_4" використовується в цьому документі задля лаконічності, але не як обмеження. Наведений вище перший приклад з термінології замісників, наведений у загальних термінах, призначений для ілюстрації різноманітних описаних в цьому документі позначень замісників.

Крім того, якщо для будь-якого представника або замісника наведено більше одного позначення, варіанти втілення цього винаходу включають різноманітні групи, які можуть складатися з перелічених позначень, взятих незалежно, та їхніх еквівалентів. Як другий приклад з термінології замісників, якщо в цьому документі описується, що замісник $S_{приклад}$ є одним з S_1, S_2 і S_3, цей перелік стосується варіантів втілення цього винаходу, для яких $S_{приклад}$ є S_1; $S_{приклад}$ є S_2; $S_{приклад}$ є S_3; $S_{приклад}$ є одним з S_1 і S_2; $S_{приклад}$ є одним з S_1 і S_3; $S_{приклад}$ є одним з S_2 і S_3; $S_{приклад}$ є одним з S_1, S_2 і S_3; і $S_{приклад}$ є будь-яким еквівалентом кожного такого вибору. Відповідно, скорочена термінологія "$S_{приклад}$ є одним з S_1, S_2 і S_3" використовується в цьому документі задля лаконічності, але не як обмеження. Наведений вище другий приклад з термінології замісників, наведений у загальних термінах, призначений для ілюстрації різноманітних описаних у цьому документі позначень замісників.

У цьому документі мається на увазі, що номенклатура C_{i-j}, де j > i, у разі застосування до класу замісників, стосується варіантів втілення цього винаходу, для яких кожен окремий представник із числа вуглецевих представників від і до j, включаючи і та j, реалізується незалежно. Як приклад, термін $C_{1–4}$ незалежно стосується варіантів втілення, що мають одновуглецевий представник (C_1), варіантів втілення, що мають двохвуглецеві представники (C_2), варіантів втілення, що мають трьохвуглецеві представники (C_3), і варіантів втілення, що мають чотирьохвуглецеві представники (C_4).

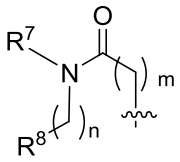
Варіант втілення цього винаходу стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі



I

де R^1 вибраний із групи, що складається з

(a)



,

де

m дорівнює 0 або 1;

n дорівнює 0 або 1;

R^7 і R^8 незалежно вибрані із групи, що складається з H, C_1–C_6алкілу, C_1–C_6пергалогеналкілу, C_3–C_{10}циклоалкілу, C_3–C_7гетероциклілу, фенілу й 5- або 6-членного гетероарилу;

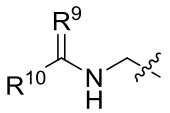
де в кожному з указаних R^7 і R^8 кожен з C_1–C_6алкілу, C_1–C_6пергалогеналкілу, C_3–C_{10}циклоалкілу, C_3–C_7гетероциклілу, фенілу й 5- або 6-членного гетероарилу необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з галогену, –OH, –CN, C_1–C_4алкілу, –OC_1–C_6алкілу, –OC_1–C_4пергалогеналкілу, фенілу, –O–піридину, –$Si(CH_3)_3$, –$(OCH_2CH_2)_2$–NH_2, –$C(O)NH_2$, –$C(OH)(CF_3)_2$, –$(CH_2)P(O)(OCH_2CH_3)_2$, CH_2CN і CH_2OH; або

R^7 і R^8 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне гетероциклічне кільце,

причому вказане 4-7-членне гетероциклічне кільце містить 1-2 гетероатоми, де вказані гетероатоми вибрані із групи, що складається з O, N і $S(O)_p$, p дорівнює 0, 1 або 2;

вказане 4-7-членне гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з OH, CN, CH_2OH, –$CH(CH_3)_2OH$, CH_2CN, –$C(O)CH_3$, C_1–C_6алкілу, морфоліно, C_1–C_3пергалогеналкілу, фенілу, бензилу, піридилу, фтору й OC_1–C_6 алкілу;

(b)

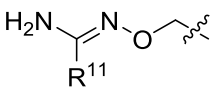


,

де R^9 вибраний із групи, що складається з NH, N–OH й O; і

R^{10} вибраний із групи, що складається з C_1–C_6 алкілу, C_3–C_{10}циклоалкілу, фенілу, бензилу, піразолілу, OC_1–C_6 алкілу, фенокси, NH_2, –$NHCH_2$–C_3–C_{10}циклоалкілу, –NHC_1–C_6алкілу й –NHфенілу; причому в указаному R^{10}, кожен з C_1–C_6 алкілу й фенілу незалежно необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з C_3–C_{10}циклоалкілу, піперидинілу, OH, CN й OC_1–C_6 алкілу;

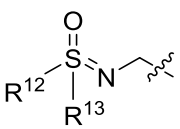
(c)



,

де R^{11} вибраний із групи, що складається з фенілу, C_3–C_{10}циклоалкілу й C_1–C_6 алкілу, причому в указаному R^{11}, C_1–C_6 алкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з OC_1–C_6 алкілу, C_3–C_{10}циклоалкілу й піперидинілу;

(d)



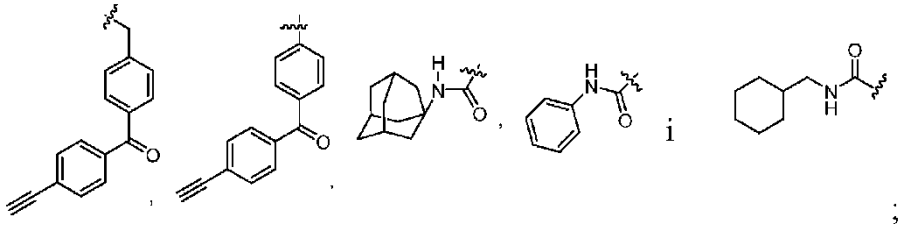
,

де R^{12} і R^{13} незалежно вибрані із групи, що складається з C_1–C_3алкілу й фенілу;

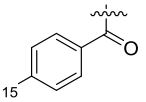
(e) CH_2OR^{14},

де R^{14} вибирають із групи, що складається з:

C_1–C_6 алкілу, –C(O)NHCH$_2$CH$_2$OCH$_3$,



;

(f) або циклогексилу, який необов'язково заміщений Si(CH$_3$)$_3$, або фенілу, який необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з –CN, SF_5, –4–SO_2CH_3–фенілу і  , де R^{15} вибраний із групи, що складається з H, –CN, CH_2OH і $-C\equiv CH$;

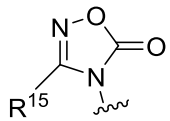
(g) 5- або 6-членного гетероарильного кільця HR, яке необов'язково містить 1-4 гетероатоми, вибрані із групи, що складається з O, N і S, вказане 5- або 6-членне гетероарильне кільце HR необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з галогену, C_3–C_4циклоалкілу, C_1–C_6алкілу, фенілу, –CH_2оксазолілу, –CH_2C(O)NHциклопропілу, –$CH_2C(O)_2CH_2CH_3$, –$CH_2C(CH_3)_2OH$, CN, NH_2, $NHCH_3$ і SCH_3;

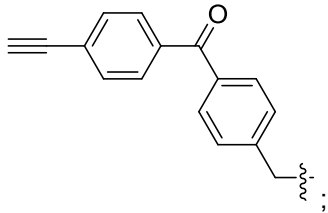
(h) C_4–C_7 гетероциклічного кільця, причому вказане C_4–C_7 гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з –$CO_2CH_2CH_3$, –SO_2CH_3, –$COCH_3$, $CH_2C(CH_3)_3$, $C(CH_3)_3$, CH_3, C(O)CH_2CN, $CH_2C(OH)(CH_3)_2$ і 4–CN–фенілу;

(i) –CH_2–NR^4R^5, де кожен з R^4 і R^5 незалежно вибраний із групи, що складається з H і SO_2R^6, де R^6 вибраний із групи, що складається з циклогексилу, фенілу, необов'язково заміщеного CN, і C_1–C_5алкілу, необов'язково заміщеного CN;

(j) –CH_2–A, де A вибраний із групи, що складається з

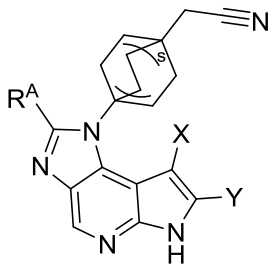
5-членного гетероарильного кільця, вибраного із групи, що складається з тіазоло, імідазолілу, піролілу й піразолілу;

гетероциклічного кільця  ; де R^{15} вибраний із групи, що складається з фенілу, циклопропілу й ізопропілу; і

 ; та

(k) –$(CH_2)_s$–$(OCH_2CH_2)_qOCH_3$, де s дорівнює 1 або 2, і q дорівнює 1, 2 або 3.

Додатковим варіантом втілення винаходу є сполука формули II або її фармацевтично прийнятна сіль



II

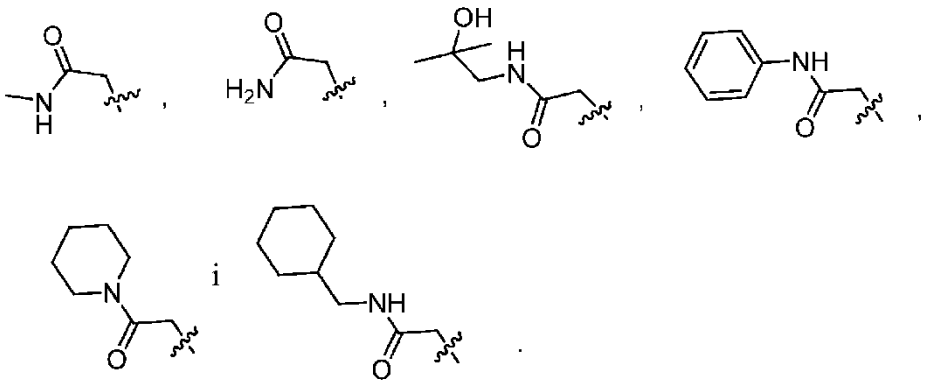
де s дорівнює 0 або 1, за умови, що,

коли s дорівнює 1, то X вибраний із групи, що складається з H, галогену й метилу;

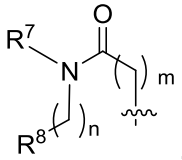
коли s дорівнює 0, то X являє собою галоген або метил;

Y являє собою CH_3 або H; і

R^A вибраний із групи, що складається з



Додатковий варіант втілення цього винаходу являє собою сполуку формули I, де R^1 являє собою



де

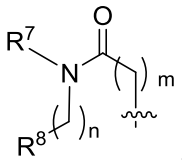
m дорівнює 0 або 1;

n дорівнює 0 або 1;

R^7 і R^8 незалежно вибрані із групи, що складається з H, C_1–C_6алкілу, C_1–C_6пергалогеналкілу, C_3–C_{10}циклоалкілу, C_3–C_7гетероциклілу, фенілу й 5- або 6-членного гетероарилу;

де в кожному з указаних R^7 і R^8 кожен з C_1–C_6алкілу, C_1–C_6пергалогеналкілу, C_3–C_{10}циклоалкілу, C_3–C_7гетероциклілу, фенілу й 5- або 6-членного гетероарилу необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з галогену, –OH, –CN, C_1–C_4алкілу, –OC_1–C_6алкілу, –OC_1–C_4пергалогеналкілу, фенілу, –O–піридину, –$Si(CH_3)_3$, –$(OCH_2CH_2)_2$–NH_2, –$C(O)NH_2$, –$C(OH)(CF_3)_2$, –$(CH_2)P(O)(OCH_2CH_3)_2$, CH_2CN і CH_2OH.

Додатковий варіант втілення цього винаходу являє собою сполуку формули I, де R^1 являє собою



де

m дорівнює 0 або 1;

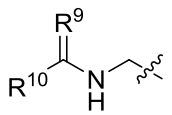
n дорівнює 0 або 1;

R^7 і R^8 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне гетероциклічне кільце,

причому вказане 4-7-членне гетероциклічне кільце містить 1-2 гетероатоми, де вказані гетероатоми вибрані із групи, що складається з O, N і $S(O)_p$, p дорівнює 0, 1 або 2;

вказане 4-7-членне гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з OH, CN, CH_2OH, –$CH(CH_3)_2OH$, CH_2CN, –$C(O)CH_3$, C_1–C_6алкілу, морфоліно, C_1–C_3пергалогеналкілу, фенілу, бензилу, піридилу, фтору й OC_1–C_6 алкілу.

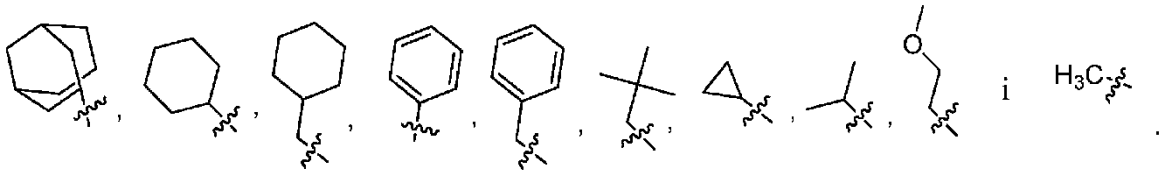
Додатковий варіант втілення цього винаходу являє собою сполуку формули I, де R^1 являє собою



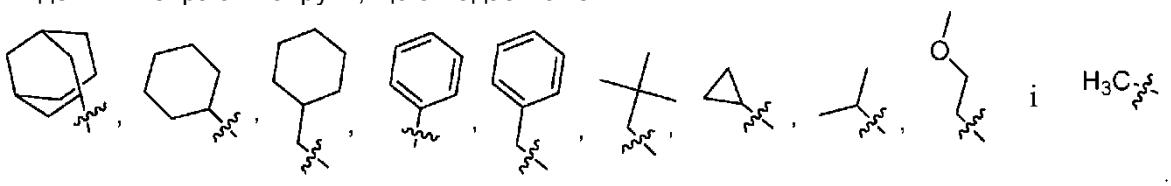
де R^9 вибраний із групи, що складається з NH, N–OH й O; і

R^{10} вибраний із групи, що складається з C_1–C_6 алкілу, C_3–C_{10}циклоалкілу, фенілу, бензилу, піразолілу, OC_1–C_6 алкілу, фенокси, NH_2, –$NHCH_2$–C_3–C_{10}циклоалкілу, –NHC_1–C_6алкілу й –NHфенілу; причому в указаному R^{10}, кожен з C_1–C_6 алкілу й фенілу незалежно необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з C_3–C_{10}циклоалкілу, піперидинілу, OH, CN й OC_1–C_6 алкілу.

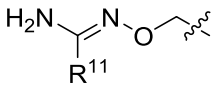
Додатковий варіант втілення цього винаходу являє собою сполуку формули I, де R^{10} вибирають із групи, що складається з



Додатковий варіант втілення винаходу являє собою сполуку формули I, де R^9 являє собою NH або N–OH і де R^{10} вибирають із групи, що складається з

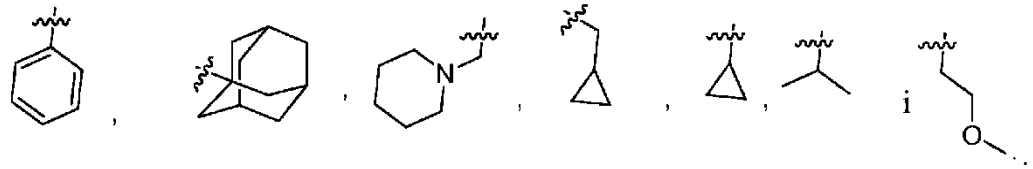


Додатковий варіант втілення цього винаходу являє собою сполуку формули I, де R^1 являє собою

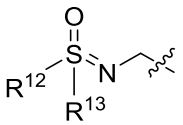


де R^{11} вибраний із групи, що складається з фенілу, C_3–C_{10}циклоалкілу й C_1–C_6 алкілу, причому в указаному R^{11}, C_1–C_6 алкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з OC_1–C_6 алкілу, C_3–C_{10}циклоалкілу й піперидинілу.

Додатковий варіант втілення цього винаходу являє собою сполуку формули I, де R^{11} вибирають із групи, що складається з



Додатковий варіант втілення цього винаходу являє собою сполуку формули I, де R^1 являє собою

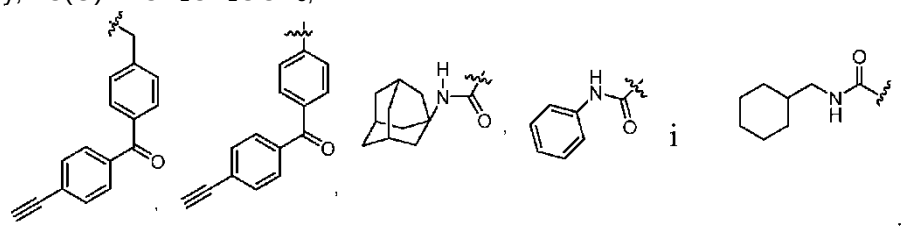


де R^{12} і R^{13} незалежно вибрані із групи, що складається з C_1–C_3алкілу й фенілу.

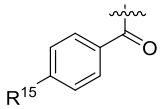
Додатковий варіант втілення винаходу являє собою сполуку формули I, де R^1 являє собою CH_2OR^{14},

де R^{14} вибраний із групи, що складається з

C_1–C_6 алкілу, $–C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$,



Додатковий варіант втілення винаходу являє собою сполуку формули I, де R^1 являє собою або циклогексил, який необов'язково заміщений $Si(CH_3)_3$, або феніл, який необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з –CN, SF_5, $–4–SO_2CH_3$–фенілу і



, де R^{15} вибраний із групи, що складається з H, –CN, CH_2OH і $-C\equiv CH$;

Додатковий варіант втілення винаходу являє собою сполуку формули I, де R^1 являє собою 5- або 6-членне гетероарильне кільце HR, необов'язково містить 1-4 гетероатоми, вибрані із групи, що складається з O, N і S, вказане 5- або 6-членне гетероарильне кільце HR необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з галогену, C_3–C_4циклоалкілу, C_1–C_6алкілу, фенілу, $–CH_2$оксазолілу, $–CH_2C(O)NH$циклопропілу, $–CH_2C(O)_2CH_2CH_3$, $–CH_2C(CH_3)_2OH$, CN, NH_2, $NHCH_3$ і SCH_3.

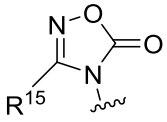
Додатковий варіант втілення винаходу являє собою сполуку формули I, де R^1 являє собою C_4–C_7 гетероциклічне кільце, причому вказане C_4–C_7 гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними із групи, що складається з $–CO_2CH_2CH_3$, $–SO_2CH_3$, $–COCH_3$,

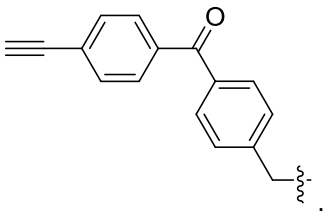
$CH_2C(CH_3)_3$, $C(CH_3)_3$, CH_3, $C(O)CH_2CN$, $CH_2C(OH)(CH_3)_2$ і 4–CN–фенілу.

Додатковий варіант втілення винаходу являє собою сполуку формули I, де R^1 являє собою $–CH_2–NR^4R^5$, де кожен з R^4 і R^5 незалежно вибраний із групи, що складається з H і SO_2R^6, де R^6 вибраний із групи, що складається з циклогексилу, фенілу, необов'язково заміщеного CN і $C_1–C_5$алкілу, необов'язково заміщеного CN.

Додатковий варіант втілення цього винаходу являє собою сполуку формули I, де R^1 являє собою $–CH_2–A$, де A вибирають із групи, що складається з

5-членного гетероарильного кільця, вибраного із групи, що складається з тіазоло, імідазолілу, піролілу й піразолілу;

гетероциклічного кільця  ; де R^{15} вибраний із групи, що складається з фенілу, циклопропілу й ізопропілу; і

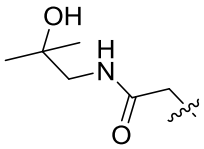


.

Додатковий варіант втілення винаходу являє собою сполуку формули I, де R^1 являє собою $–(CH_2)_s–(OCH_2CH_2)_qOCH_3$, де s дорівнює 1 або 2, і q дорівнює 1, 2 або 3.

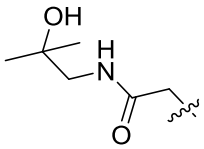
Додатковий варіант втілення винаходу являє собою фармацевтичну композицію для лікування захворювання, порушення або патологічного стану, опосередкованого активністю JAK, що включає ефективну кількість принаймні однієї хімічної речовини, вибраної зі сполук формули I.

Додатковий варіант втілення винаходу являє собою сполуку формули II, де R^A являє собою

 ,

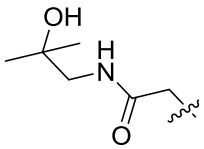
s дорівнює 1; Y являє собою H; і X являє собою Cl.

Додатковий варіант втілення винаходу являє собою сполуку формули II, де R^A являє собою

 ,

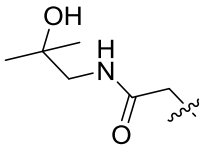
s дорівнює 1; Y являє собою H; і X являє собою Br.

Додатковий варіант втілення винаходу являє собою сполуку формули II, де R^A являє собою

 ,

s дорівнює 1; Y являє собою H; і X являє собою F.

Додатковий варіант втілення винаходу являє собою сполуку формули II, де R^A являє собою

 ,

s дорівнює 1; Y являє собою CH_3; і X являє собою H.

Додатковий варіант втілення цього винаходу являє собою сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, яку вибирають із групи, що складається зі сполук:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(1H-імідазол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(циклопропілметил)ацетамід;

N-(2-ціаноетил)-2-(1-((1R,4R)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-оксо-2-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)етил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(гідроксиметил)феніл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(ціанометил)феніл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(оксазол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)етансульфонамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(піримідин-4-ілметил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2H-1,2,3-триазол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

(E)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксибензімідамід;

(Z)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксибензімідамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(3-гідроксіазетидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

N-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-фенілацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(((1S,3R,5R,7S)-3-гідроксіадамантан-1-іл)метил)ацетамід;

N-(2-ціано-2-метилпропіл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

N-(4-ціанобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((3-гідроксіоксетан-3-іл)метил)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-((1H-піразол-5-іл)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-морфолінопіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1r,4r)-4-(гідроксиметил)циклогексил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-циклогексилацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідроксіетил)ацетамід;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензімідамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-хлор-1H-піразол-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

N-((3R,5R)-адамантан-1-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1-гідроксициклобутил)метил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(піразин-2-ілметил)ацетамід;

N-((1H-імідазол-2-іл)метил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-

d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1R,3R)-3-гідроксициклобутил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)ацетамід;

N-(4-ціанобензил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)сечовина;

2-((1r,4r)-4-(2-(тіазол-4-ілметил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1S,4r)-4-(2-(2-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-(піридин-4-ілокси)етил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-неопентилацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-фторбензил)ацетамід;

феніл ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1S,4S)-4-гідроксициклогексил)ацетамід;

N-бензил-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-оксо-2-(піролідин-1-іл)етил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(3-гідрокси-3-фенілпіролідин-1-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-амінопіримідин-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1s,3r,5R,7S)-3-гідроксіадамантан-1-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-амінопіримідин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

4-(2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамідо)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамід;

N-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(1H-імідазол-2-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2,2,2-трифторетил)ацетамід;

4-(2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамідо)біцикло[2.2.2]октан-1-карбоксамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(3-гідрокси-3-метилбутил)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(1H-піразол-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксіізобутирімідамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1-ізобутилпіперидин-4-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2H-тетразол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1H-піразол-4-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4,4-диметилциклогексил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1-метилпіперидин-4-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-

(гідроксиметил)бензил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(циклогексилметил)ацетамід;

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-фенілсечовина;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-метокси-2-метилпропіл)ацетамід;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-3-метоксипропанімідамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1H-піразол-3-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(3,5-диметилциклогексил)ацетамід;

4-(4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)піперидин-1-іл)бензонітрил;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензолсульфонамід;

N-((1S,4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(дифторметокси)бензил)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-((3-гідроксіоксетан-3-іл)метил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(3-метил-1H-піразол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

4-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(1-метилпіперидин-4-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1-гідроксициклопропіл)метил)ацетамід;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)ацетімідамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-бензилпіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-гідрокси-4-(піридин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(метиламіно)піримідин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(4'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-бензоїлфеніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-2-циклопропілацетамід;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-2-циклогексил-N'-гідроксіацетімідамід;

4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)бензонітрил;

4-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензолсульфонамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((триметилсиліл)метил)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-(триметилсиліл)циклогексил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідрокси-3,3-диметилбутанімідамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-фенілетил)ацетамід;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідрокси-2-фенілацетімідамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гідроксипропан-2-іл)феніл)ацетамід;

1-(2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетіл)піперидин-4-карбонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2,3-дигідроксипропіл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

діетил 4-(2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамідо)бензилфосфонат;

(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил фенілкарбамат;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксициклопропанкарбоксімідамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(піридин-3-іл)ацетамід;

(Z)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-2-циклопропілацетімідамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(метоксиметил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(2-гідроксіетил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

5-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)піколінонітрил;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-гідрокси-3-метилбутанамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(піридин-4-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(тіазол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-метоксіетил)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-(гідроксиметил)бензоїл)феніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(оксетан-3-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)бензімідамід;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідрокси-3-метоксипропанімідамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(((4-(4-етинілбензоїл)бензил)окси)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

етил 3-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)азетидин-1-карбоксилат;

2-((1r,4r)-4-(2-((3-ізопропіл-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-4(5H)-іл)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-((4-(4-етинілбензоїл)фенокси)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(гідроксиметил)біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-8-фтор-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-

N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-метил-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1S,4S)-4-(триметилсиліл)циклогексил)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-((1-гідроксициклогептил)метил)-1,6-дигідроімідазол[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

Ізобутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат;

N-(2-ціаноетил)-1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)циклогексанкарбоксамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(3-циклопропіл-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)циклогексансульфонамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(((диметил(оксо)-λ^6-сульфаніліден)аміно)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-(пентафтор-λ^6-сульфаніл)феніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-1H-піразол-4-карбоксамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(2-метоксіетил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил (циклогексилметил)карбамат;

2-((1r,4r)-4-(2-(1-ацетилазетидин-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-((R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метоксі)ізобутирімідамід;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)циклопропанкарбоксімідамід;

(3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метоксі)адамантан-1-карбоксімідамід;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-2-(піперидин-1-іл)ацетімідамід;

неопентил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат;

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-(циклогексилметил)сечовина;

(3R,5R,7R)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)адамантан-1-карбоксімідамід;

3-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)пропанамід;

трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат;

2-((1r,4r)-4-(2-(азетидин-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

3-(3-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)азетидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;

(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил (2-метоксіетил)карбамат;

2-((1r,4r)-4-(2-((((R)-метил(оксо)(феніл)-λ^6-сульфаніліден)аміно)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-((((S)-метил(оксо)(феніл)-λ^6-сульфаніліден)аміно)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(1-ацетилпіперидин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-((3-циклопропіл-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-4(5H)-іл)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(1-(оксазол-4-ілметил)-1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1r,4r)-4-(триметилсиліл)циклогексил)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)піперидин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-етинілбензоїл)феніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-етинілбензоїл)фенетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-ізопропілсечовина;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-ізопропіл-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(3-метоксипропіл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-(1-((1r,4r)-4-ціаноциклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(метилсульфоніл)феніл)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-циклопропіл-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-метоксипіперидин-1-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

1-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоніл)піперидин-4-карбонітрил;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(1-метоксипропан-2-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(морфолін-4-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

етил 2-(4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-піразол-1-іл)ацетат;

2-((1r,4r)-4-(2-(2,4-диметилоксазол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2,4-диметилтіазол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-циклопропілацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-амінопіридин-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(8-хлор-1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід;

2-(8-бром-1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-8-метил-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-7-метил-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

N-(2-(2-(2-аміноетоксі)етоксі)етил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-((2-(2-метоксіетоксі)етокси)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1S,4r)-4-(2-(2-((S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

(1-((1R4R)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил(3S,5S,7S)-адамантан-1-ілкарбамат;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-метилацетамід;

N-((3R,5R,7R)-адамантан-1-ілметил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-ціанофеніл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(трет-бутоксиметил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-((5-оксо-3-феніл-1,2,4-оксадіазол-4(5H)-іл)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

(N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксициклогексанкарбоксімідамід;

2-(4-(2-(2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)ацетонітрил;

2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-фенілацетамід;

2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(циклогексилметил)ацетамід; і

2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-метилацетамід.

Додатковий варіант втілення цього винаходу являє собою сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, яку вибирають із групи, що складається зі сполук:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(циклопропілметил)ацетамід;

N-(2-ціаноетил)-2-(1-((1R,4R)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-оксо-2-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)етил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(гідроксиметил)феніл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(ціанометил)феніл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(піримідин-4-ілметил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(3-гідроксіазетидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

N-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-фенілацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(((1S,3R,5R,7S)-3-гідроксіадамантан-1-іл)метил)ацетамід;

N-(2-ціано-2-метилпропіл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-

d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

N-(4-ціанобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((3-гідроксіоксетан-3-іл)метил)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-морфолінопіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1r,4r)-4-(гідроксиметил)циклогексил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-циклогексилацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідроксіетил)ацетамід;

N-((3R,5R)-адамантан-1-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1-гідроксициклобутил)метил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(піразин-2-ілметил)ацетамід;

N-((1H-імідазол-2-іл)метил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1R,3R)-3-гідроксициклобутил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)ацетамід;

N-(4-ціанобензил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)сечовина;

2-((1S,4r)-4-(2-(2-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-(піридин-4-ілокси)етил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-неопентилацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-фторбензил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1S,4S)-4-гідроксициклогексил)ацетамід;

N-бензил-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-оксо-2-(піролідин-1-іл)етил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(3-гідрокси-3-фенілпіролідин-1-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1s,3r,5R,7S)-3-гідроксіадамантан-1-іл)ацетамід;

4-(2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамідо)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамід;

N-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2,2,2-трифторетил)ацетамід;

4-(2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамідо)біцикло[2.2.2]октан-1-карбоксамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(3-гідрокси-3-метилбутил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1-ізобутилпіперидин-4-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1H-

піразол-4-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4,4-диметилциклогексил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1-метилпіперидин-4-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(гідроксиметил)бензил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(циклогексилметил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-метокси-2-метилпропіл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1H-піразол-3-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(3,5-диметилциклогексил)ацетамід;

N-((1S,4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(дифторметокси)бензил)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-((3-гідроксіоксетан-3-іл)метил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

4-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(1-метилпіперидин-4-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1-гідроксициклопропіл)метил)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-бензилпіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-гідрокси-4-(піридин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-2-циклопропілацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((триметилсиліл)метил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-фенілетил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гідроксипропан-2-іл)феніл)ацетамід;

1-(2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетіл)піперидин-4-карбонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2,3-дигідроксипропіл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

діетил 4-(2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамідо)бензилфосфонат;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(піридин-3-іл)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(2-гідроксіетил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-

3-гідрокси-3-метилбутанамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(піридин-4-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-метоксіетил)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(оксетан-3-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(гідроксиметил)біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-метил-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1S,4S)-4-(триметилсиліл)циклогексил)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-((1-гідроксициклогептил)метил)-1,6-дигідроімідазол[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

N-(2-ціаноетил)-1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(2-метоксіетил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-((R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1r,4r)-4-(триметилсиліл)циклогексил)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-ізопропіл-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(3-метоксипропіл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-(1-((1r,4r)-4-ціаноциклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(метилсульфоніл)феніл)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-циклопропіл-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-метоксипіперидин-1-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

1-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоніл)піперидин-4-карбонітрил;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(1-метоксипропан-2-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(морфолін-4-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-((S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-метилацетамід;

N-((3R,5R,7R)-адамантан-1-ілметил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-ціанофеніл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

і

2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-метилацетамід.

Додатковий варіант втілення цього винаходу являє собою сполуку або її фармацевтично

прийнятну сіль, яку вибирають із групи, що складається зі сполук:

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензімідамід;

феніл ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксіізобутирімідамід;

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-фенілсечовина;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)ацетімідамід;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-2-циклогексил-N'-гідроксіацетімідамід;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідрокси-3,3-диметилбутанімідамід;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідрокси-2-фенілацетімідамід;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксициклопропанкарбоксімідамід;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідрокси-3-метоксипропанімідамід;

Ізобутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)циклогексанкарбоксамід;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-1H-піразол-4-карбоксамід;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензамід;

неопентил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат;

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-(циклогексилметил)сечовина;

(3R,5R,7R)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)адамантан-1-карбоксімідамід;

3-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)пропанамід;

трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат;

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-ізопропілсечовина;

(N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксициклогексанкарбоксімідамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(((диметил(оксо)-λ^6-сульфаніліден)аміно)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-((((R)-метил(оксо)(феніл)-λ^6-сульфаніліден)аміно)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-((((S)-метил(оксо)(феніл)-λ^6-сульфаніліден)аміно)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-3-метоксипропанімідамід;

(Z)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-2-циклопропілацетімідамід;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)бензімідамід;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метоксі)ізобутирімідамід;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)циклопропанкарбоксімідамід;

(3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метоксі)адамантан-1-карбоксімідамід;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-

іл)метокси)-2-(піперидин-1-іл)ацетімідамід;

2-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)етансульфонамід;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензолсульфонамід;

4-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензолсульфонамід; і

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)циклогексансульфонамід.

Додатковий варіант втілення цього винаходу являє собою сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, яку вибирають із групи, що складається зі сполук:

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензімідамід;

феніл ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксіізобутирімідамід;

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-фенілсечовина;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)ацетімідамід;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-2-циклогексил-N'-гідроксіацетімідамід;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідрокси-3,3-диметилбутанімідамід;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідрокси-2-фенілацетімідамід;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксициклопропанкарбоксімідамід;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідрокси-3-метоксипропанімідамід;

Ізобутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)циклогексанкарбоксамід;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-1H-піразол-4-карбоксамід;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензамід;

неопентил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат;

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-(циклогексилметил)сечовина;

(3R,5R,7R)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)адамантан-1-карбоксімідамід;

3-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)пропанамід;

трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат;

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-ізопропілсечовина; і

(N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксициклогексанкарбоксімідамід.

Додатковий варіант втілення цього винаходу являє собою сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, яку вибирають із групи, що складається зі сполук:

2-((1r,4r)-4-(2-(((диметил(оксо)-λ^6-сульфаніліден)аміно)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-((((R)-метил(оксо)(феніл)-λ^6-сульфаніліден)аміно)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил; і

2-((1r,4r)-4-(2-((((S)-метил(оксо)(феніл)-λ^6-сульфаніліден)аміно)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил.

Додатковий варіант втілення цього винаходу являє собою сполуку або її фармацевтично

прийнятну сіль, яку вибирають із групи, що складається зі сполук:

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-3-метоксипропанімідамід;

(Z)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-2-циклопропілацетімідамід;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)бензімідамід;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метоксі)ізобутирімідамід;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)циклопропанкарбоксімідамід;

(3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метоксі)адамантан-1-карбоксімідамід; і

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-2-(піперидин-1-іл)ацетімідамід.

Додатковий варіант втілення цього винаходу являє собою сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, яку вибирають із групи, що складається зі сполук:

2-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)етансульфонамід;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензолсульфонамід;

4-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензолсульфонамід; і

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)циклогексансульфонамід.

Додатковий варіант втілення цього винаходу являє собою фармацевтичну композицію, яка містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, вибрану із групи, що складається з наступних сполук:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(1H-імідазол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(циклопропілметил)ацетамід;

N-(2-ціаноетил)-2-(1-((1R,4R)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-оксо-2-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)етил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(гідроксиметил)феніл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(ціанометил)феніл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(оксазол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)етансульфонамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(піримідин-4-ілметил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2H-1,2,3-триазол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

(E)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксибензімідамід;

(Z)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксибензімідамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(3-гідроксіазетидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-

іл)циклогексил)ацетонітрил;

N-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-фенілацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(((1S,3R,5R,7S)-3-гідроксіадамантан-1-іл)метил)ацетамід;

N-(2-ціано-2-метилпропіл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

N-(4-ціанобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((3-гідроксіоксетан-3-іл)метил)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-((1H-піразол-5-іл)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-морфолінопіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1r,4r)-4-(гідроксиметил)циклогексил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-циклогексилацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідроксіетил)ацетамід;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензімідамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-хлор-1H-піразол-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

N-((3R,5R)-адамантан-1-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1-гідроксициклобутил)метил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(піразин-2-ілметил)ацетамід;

N-((1H-імідазол-2-іл)метил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1R,3R)-3-гідроксициклобутил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)ацетамід;

N-(4-ціанобензил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)сечовина;

2-((1r,4r)-4-(2-(тіазол-4-ілметил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1S,4r)-4-(2-(2-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-(піридин-4-ілоксі)етил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-неопентилацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-фторбензил)ацетамід;

феніл ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1S,4S)-4-гідроксициклогексил)ацетамід;

N-бензил-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-оксо-2-(піролідин-1-іл)етил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-

іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(3-гідрокси-3-фенілпіролідин-1-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-амінопіримідин-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1s,3r,5R,7S)-3-гідроксіадамантан-1-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-амінопіримідин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

4-(2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамідо)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамід;

N-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(1H-імідазол-2-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2,2,2-трифторетил)ацетамід;

4-(2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамідо)біцикло[2.2.2]октан-1-карбоксамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(3-гідрокси-3-метилбутил)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(1H-піразол-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксіізобутирімідамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1-ізобутилпіперидин-4-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2H-тетразол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1H-піразол-4-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4,4-диметилциклогексил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1-метилпіперидин-4-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(гідроксиметил)бензил)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(циклогексилметил)ацетамід;

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-фенілсечовина;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-метокси-2-метилпропіл)ацетамід;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-3-метоксипропанімідамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1H-піразол-3-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(3,5-диметилциклогексил)ацетамід;

4-(4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)піперидин-1-іл)бензонітрил;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензолсульфонамід;

N-((1S,4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(дифторметокси)бензил)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-((3-гідроксіоксетан-3-іл)метил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(3-метил-1H-піразол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-

іл)циклогексил)ацетонітрил;

4-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(1-метилпіперидин-4-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1-гідроксициклопропіл)метил)ацетамід;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)ацетімідамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-бензилпіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-гідрокси-4-(піридин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(метиламіно)піримідин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(4'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-бензоїлфеніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-2-циклопропілацетамід;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-2-циклогексил-N'-гідроксіацетімідамід;

4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)бензонітрил;

4-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензолсульфонамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((триметилсиліл)метил)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-(триметилсиліл)циклогексил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідрокси-3,3-диметилбутанімідамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-фенілетил)ацетамід;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідрокси-2-фенілацетімідамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гідроксипропан-2-іл)феніл)ацетамід;

1-(2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетіл)піперидин-4-карбонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2,3-дигідроксипропіл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

діетил 4-(2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамідо)бензилфосфонат;

(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил фенілкарбамат;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксициклопропанкарбоксімідамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(піридин-3-іл)ацетамід;

(Z)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-2-циклопропілацетімідамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(метоксиметил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(2-гідроксіетил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

5-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)піколінонітрил;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-гідрокси-3-метилбутанамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(піридин-4-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(тіазол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-метоксіетил)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-(гідроксиметил)бензоїл)феніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(оксетан-3-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)бензімідамід;

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідрокси-3-метоксипропанімідамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(((4-(4-етинілбензоїл)бензил)окси)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

етил 3-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)азетидин-1-карбоксилат;

2-((1r,4r)-4-(2-((3-ізопропіл-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-4(5H)-іл)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-((4-(4-етинілбензоїл)фенокси)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(гідроксиметил)біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-8-фтор-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-метил-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1S,4S)-4-(триметилсиліл)циклогексил)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-((1-гідроксициклогептил)метил)-1,6-дигідроімідазол[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

ізобутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат;

N-(2-ціаноетил)-1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)циклогексанкарбоксамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(3-циклопропіл-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)циклогексансульфонамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(((диметил(оксо)-λ^6-сульфаніліден)аміно)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-(пентафтор-λ^6-сульфаніл)феніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-1H-піразол-4-карбоксамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(2-метоксіетил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-

b]піридин-2-карбоксамід;

(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил (циклогексилметил)карбамат;

2-((1r,4r)-4-(2-(1-ацетилазетидин-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-((R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метоксі)ізобутирімідамід;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)циклопропанкарбоксімідамід;

(3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метоксі)адамантан-1-карбоксімідамід;

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-2-(піперидин-1-іл)ацетімідамід;

неопентил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат;

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-(циклогексилметил)сечовина;

(3R,5R,7R)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)адамантан-1-карбоксімідамід;

3-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)пропанамід;

трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат;

2-((1r,4r)-4-(2-(азетидин-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

3-(3-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)азетидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил;

(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил (2-метоксіетил)карбамат;

2-((1r,4r)-4-(2-((((R)-метил(оксо)(феніл)-λ^6-сульфаніліден)аміно)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-((((S)-метил(оксо)(феніл)-λ^6-сульфаніліден)аміно)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(1-ацетилпіперидин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-((3-циклопропіл-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-4(5H)-іл)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(1-(оксазол-4-ілметил)-1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1r,4r)-4-(триметилсиліл)циклогексил)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)піперидин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-етинілбензоїл)феніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-етинілбензоїл)фенетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-ізопропілсечовина;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-ізопропіл-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(3-метоксипропіл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-(1-((1r,4r)-4-ціаноциклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(метилсульфоніл)феніл)ацетамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-циклопропіл-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-метоксипіперидин-1-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

1-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоніл)піперидин-4-карбонітрил;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(1-метоксипропан-2-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(морфолін-4-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

етил 2-(4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-піразол-1-іл)ацетат;

2-((1r,4r)-4-(2-(2,4-диметилоксазол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(2,4-диметилтіазол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-циклопропілацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-амінопіридин-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-(1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(8-хлор-1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід;

2-(8-бром-1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-8-метил-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-7-метил-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

N-(2-(2-(2-аміноетокси)етокси)етил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(2-метоксіетокси)етокси)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1S,4r)-4-(2-(2-((S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

(1-((1R4R)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил(3S,5S,7S)-адамантан-1-ілкарбамат;

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-метилацетамід;

N-((3R,5R,7R)-адамантан-1-ілметил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-ціанофеніл)ацетамід;

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-((1r,4r)-4-(2-(трет-бутоксиметил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

2-((1r,4r)-4-(2-((5-оксо-3-феніл-1,2,4-оксадіазол-4(5H)-іл)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил;

(N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксициклогексанкарбоксімідамід;

2-(4-(2-(2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)ацетонітрил;

2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід;

2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-фенілацетамід;

2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-

(циклогексилметил)ацетамід; і

2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-метилацетамід.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль сполуки, яка є нетоксичною, біологічно переносимою або іншим чином біологічно придатною для введення суб'єктові. У загальному випадку див. S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977), and Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Сполуки цього винаходу можуть мати достатньою мірою кислу групу, достатньою мірою основну групу або обидва типи функціональних груп і вступати у відповідні реакції з низкою неорганічних або органічних основ, а також неорганічних або органічних кислот з утворенням фармацевтично прийнятної солі. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, моногідрогенфосфати, дигідрогенфосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, формати, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себакати, фумарати, малеати, бутин-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, гідроксибензоати, метоксибензоати, фталати, сульфонати, ксиленсульфонати, фенілацетати, фенілпропіонати, фенілбутирати, цитрати, лактати, γ-гідроксибутирати, гліколяти, тартрати, метансульфонати, пропансульфонати, нафталін-1-сульфонати, нафталін-2-сульфонати й манделати.

Якщо сполука цього винаходу містить принаймні один основний атом азоту, то бажана фармацевтично прийнятна сіль може бути отримана за допомогою будь-якого придатного відомого фахівцям способу, наприклад, шляхом обробки вільної основи неорганічної кислотою, такою як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, азотна кислота, борна кислота й фосфорна кислота, або органічною кислотою, такою як оцтова кислота, фенілоцтова кислота, пропіонова кислота, стеаринова кислота, молочна кислота, аскорбінова кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, ізетіонова кислота, бурштинова кислота, валеріанова кислота, фумарова кислота, малонова кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, олеїнова кислота, пальмітинова кислота, лауринова кислота, піранозидилова кислота, така як глюкуронова кислота або галактуронова кислота, альфа-гідроксикислота, така як мигдальна кислота, лимонна кислота або винна кислота, амінокислота, така як аспарагінова кислота або глутамінова кислота, ароматична кислота, така як бензойна кислота, 2-ацетоксибензойна кислота, нафтойна кислота, або корична кислота, сульфонова кислота, така як лаурилсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, будь-якою сумісної сумішшю кислот, таких як наведені в прикладах цього документа, і будь-якою іншою кислотою або сумішшю кислот, які розглядаються як еквівалентні або прийнятні замінники у таких технологіях.

Не всі варіанти втілення фармацевтично прийнятних солей сполук за цим винаходом можуть бути однаково придатними для їх розробки, наприклад, сполуки, які є досить слабкоосновними (наприклад, pK_a приблизно 4) можуть не утворювати достатньо стабільні солі для цілей розробки. Див., наприклад, G.A. Stephenson, et al., J. Pharm. Sciences 100(5), 1607–17 (2011) Physical stability of salts of weak bases in the solid state. Деякі варіанти втілення цього винаходу охоплюють співкристалізовані форми сполуки за цим винаходом з відповідним утворювачем співкристалів. Конструкція та властивості співкристалів для фармацевтичного застосування, а також способи їх отримання й визначення характеристик наведені, наприклад, у N. Shan, et al., Drug Discovery Today, 13(9/10), 440-46 (2008) The role of cocrystals in pharmaceutical science; N. Qiao, et al., Intl. J. Pharmaceutics, 419, 1-11 (2011) Pharmaceutical cocrystals: An overview; R. Thakuria, et al., Intl. J. Pharmaceutics, 453, 101-25 (2013) Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs.

Сполуки цього винаходу, включно з їхніми фармацевтично прийнятними солями, окремо або в комбінації (разом - "активний агент" або "активні агенти") цього винаходу, використовуються в способах цього винаходу як інгібітори JAK. Такі способи модуляції активності JAK включають піддавання JAK впливу ефективною кількістю принаймні однієї хімічної сполуки цього винаходу. Варіанти втілення цього винаходу інгібують активність JAK.

У деяких варіантах втілення інгібітор JAK застосовують у суб'єкта, якому був встановлений діагноз або який страждає на захворювання, порушення або патологічний стан, опосередкований активністю JAK, як ті, що описані в цьому документі. Симптоми або хворобливі стани призначені для включення в обсяг "захворювань, порушень або патологічних станів".

Відповідно винахід стосується способів застосування описаних у цьому документі активних агентів для лікування суб’єктів, яким був встановлений діагноз або які страждають на захворювання, порушення або патологічний стан, опосередкований JAK. Термін "лікувати" або "лікування", використовуваний в цьому документі, відноситься до введення активного агента або сполуки цього винаходу суб'єктові з метою терапевтичного або профілактичного сприятливого впливу за допомогою модуляції JAK. Лікування включає обернення протікання, полегшення, покращення, інгібування

прогресування, зниження тяжкості, або профілактику захворювання, порушення або стану, або одного або більше симптомів такого захворювання, порушення або стану, опосередкованого модуляцією активності JAK. Термін "суб'єкт" відноситься до пацієнта-ссавця, що потребує такого лікування, наприклад до людини. Термін "інгібітори" або "інгібітор" відноситься до сполук, які зменшують, запобігають, інактивують, десенсибілізують або знижують експресію або активність JAK.

У варіантах втілення цього винаходу запропоновано інгібітори JAK для профілактики й/або контролю надмірної запальної відповіді. Варіантами втілення інгібіторів JAK за цим винаходом є пан-інгібітори JAK.

Якщо не вказано інше, термін "фізико-хімічні властивості інгібітора JAK" відноситься до відповідних названих властивостей наступним чином:

щодо молярних мас - як зазначено в описі для сполук прикладів 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 і 85 у разі молярних мас;

щодо кількості донорів, акцепторів H-зв’язків і обертових зв'язків - як встановлено згідно з відповідними визначеннями; і

щодо концентрацій у плазмі - як виміряно з посиланням на таблицю 1a, стовпчик 2, щодо коефіцієнтів проникності A-B за присутності інгібітора P-gp (P-глікопротеїду проникності) і коефіцієнтів проникності B-A - відповідно до таблиці 7, стовпчиків 3 і 4.

У варіантах втілення цього винаходу запропоновано способи інгібування JAK, що включають здійснення впливу на рецептор JAK інгібітором JAK, який характеризується наявністю наступних фізико-хімічних властивостей інгібітора JAK: концентрація в плазмі в діапазоні від приблизно 0,1 нг/мл до приблизно 60 нг/мл, cLog P в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 2,8, коефіцієнти проникності A-B за присутності інгібітора P-gp у діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 2,5, коефіцієнти проникності B-A в діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 20, tPSA (топологічна площа полярної поверхні молекули) в діапазоні від приблизно 85 до приблизно 120.

В інших варіантах втілення способів інгібування JAK за цим винаходом концентрація в плазмі знаходиться в діапазоні від приблизно 10 нг/мл до приблизно 20 нг/мл.

В інших варіантах втілення способів інгібування JAK за цим винаходом показник cLogP знаходиться в діапазоні від приблизно 0,8 до приблизно 1,4.

В інших варіантах втілення способів інгібування JAK за цим винаходом коефіцієнт проникності A-B за присутності інгібітора P-gp знаходиться в діапазоні від приблизно 0,6 до приблизно 1,5.

В інших варіантах втілення способів інгібування JAK за цим винаходом коефіцієнт проникності B-A знаходиться в діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 5.

В інших варіантах втілення способів інгібування JAK за цим винаходом показник tPSA знаходиться в діапазоні від приблизно 100 до приблизно 120.

У додаткових варіантах втілення цього винаходу запропоновано способи інгібування JAK, що включають здійснення впливу на рецептор JAK інгібітором JAK, який додатково характеризується наявністю наступних фізико-хімічних властивостей інгібітора JAK: молярна маса в діапазоні від приблизно 300 г·моль$^{-1}$ до приблизно 500 г·моль$^{-1}$, кількість донорів водневих зв'язків у діапазоні від приблизно 2 до приблизно 3, кількість акцепторів водневих зв’язків у діапазоні від приблизно 4 до приблизно 5 і кількість обертових зв'язків у діапазоні від приблизно 3 до приблизно 6, на додачу до показників концентрації в плазмі, показників clogP, коефіцієнтів проникності й показників tPSA, описаних вище для методологій інгібування JAK за цим винаходом.

В інших варіантах втілення способів інгібування JAK за цим винаходом молярна маса знаходиться в діапазоні від приблизно 340 г·моль$^{-1}$ до приблизно 430 г·моль$^{-1}$.

В інших варіантах втілення способів інгібування JAK за цим винаходом кількість обертових зв'язків знаходиться в діапазоні від приблизно 5 до приблизно 6.

У варіантах втілення цього винаходу запропоновано способи лікування запалення в шлунково-кишковому тракті суб'єкта, які включають введення суб'єктові фармацевтично ефективної кількості інгібітора JAK, який характеризується наявністю наступних фізико-хімічних властивостей інгібітора JAK: концентрація в плазмі в діапазоні від приблизно 0,1 нг/мл до приблизно 60 нг/мл, cLog P в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 2,8, коефіцієнти проникності A-B за присутності інгібітора P-gp в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 2,5, коефіцієнти проникності B-A в діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 20, tPSA в діапазоні від приблизно 85 до приблизно 120.

В інших варіантах втілення способів лікування запалення в шлунково-кишковому тракті за цим винаходом концентрація в плазмі знаходиться в діапазоні від приблизно 10 нг/мл до приблизно 20 нг/мл.

В інших варіантах втілення способів лікування запалення в шлунково-кишковому тракті за цим винаходом, cLogP знаходиться в діапазоні від приблизно 0,8 до приблизно 1,4.

В інших варіантах втілення способів лікування запалення в шлунково-кишковому тракті за цим винаходом коефіцієнт проникності A-B за присутності інгібітора P-gp знаходиться в діапазоні від приблизно 0,6 до приблизно 1,5.

В інших варіантах втілення способів лікування запалення в шлунково-кишковому тракті за цим

винаходом коефіцієнт проникності B-A знаходиться в діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 5.

В інших варіантах втілення способів лікування запалення в шлунково-кишковому тракті за цим винаходом tPSA знаходиться в діапазоні від приблизно 100 до приблизно 120.

У додаткових варіантах втілення цього винаходу запропоновано способи лікування запалення в шлунково-кишковому тракті суб'єкта, де фізико-хімічні властивості інгібітора JAK додатково характеризуються наявністю наступних фізико-хімічних властивостей інгібітора JAK: молярна маса в діапазоні від приблизно 300 г·моль$^{-1}$ до приблизно 500 г·моль$^{-1}$, кількість донорів водневих зв'язків у діапазоні від приблизно 2 до приблизно 3, кількість акцепторів водневих зв'язків у діапазоні від приблизно 4 до приблизно 5 і кількість обертових зв'язків у діапазоні від приблизно 3 до приблизно 6, на додачу до показників концентрації в плазмі, показників cLogP, коефіцієнтів проникності й показників tPSA, описаних вище для методологій лікування запалення за цим винаходом.

В інших варіантах втілення способів лікування запалення в шлунково-кишковому тракті за цим винаходом молярна маса знаходиться в діапазоні від приблизно 350 г·моль$^{-1}$ до приблизно 430 г·моль$^{-1}$.

В інших варіантах втілення способів лікування запалення в шлунково-кишковому тракті за цим винаходом кількість обертових зв'язків знаходиться в діапазоні від приблизно 5 до приблизно 6.

Варіанти втілення інгібіторів JAK за цим винаходом мають наступні фізико-хімічні властивості JAK: концентрація в плазмі в діапазоні від приблизно 0,1 нг/мл до приблизно 60 нг/мл, cLogP в діапазоні від 0,1 до приблизно 2,8, коефіцієнт проникності A-B за присутності інгібітора P-gp в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 2,5, коефіцієнт проникності B-A в діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 20 і tPSA в діапазоні від приблизно 85 до приблизно 120.

Додаткові варіанти втілення інгібіторів JAK за цим винаходом мають концентрацію в плазмі в діапазоні від приблизно 10 нг/мл до приблизно 20 нг/мл.

Додаткові варіанти втілення інгібіторів JAK за цим винаходом мають показники cLogP в діапазоні від приблизно 0,8 до приблизно 1,4.

Додаткові варіанти втілення інгібіторів JAK за цим винаходом мають коефіцієнт проникності A-B за присутності інгібітора P-gp в діапазоні від приблизно 0,6 до приблизно 1,5.

Додаткові варіанти втілення інгібіторів JAK за цим винаходом мають коефіцієнт проникності B-A в діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 5.

Додаткові варіанти втілення інгібіторів JAK за цим винаходом мають показники tPSA в діапазоні від приблизно 100 до приблизно 120.

Інші варіанти втілення інгібіторів JAK за цим винаходом мають наступні фізико-хімічні властивості інгібітора JAK: молярна маса в діапазоні від приблизно 300 г·моль$^{-1}$ до приблизно 500 г·моль$^{-1}$, кількість донорів водневих зв'язків у діапазоні від приблизно 2 до приблизно 3, кількість акцепторів водневих зв'язків у діапазоні від приблизно 4 до приблизно 5 і кількість обертових зв'язків у діапазоні від приблизно 3 до приблизно 6, на додачу до показників концентрації в плазмі, показників cLogP, коефіцієнтів проникності й показників tPSA, описаних вище для інгібіторів JAK за цим винаходом.

Додаткові варіанти втілення інгібіторів JAK за цим винаходом мають молярну масу в діапазоні від приблизно 350 г·моль$^{-1}$ до приблизно 430 г·моль$^{-1}$.

Додаткові варіанти втілення інгібіторів JAK за цим винаходом мають кількість обертових зв'язків у діапазоні від приблизно 5 до приблизно 6.

У способах лікування за цим винаходом ефективну кількість принаймні одного активного агента за цим винаходом вводять суб'єктові, який страждає на захворювання, порушення або патологічний стан, або якому встановлено такий діагноз. Термін "ефективна кількість" означає кількість або дозу, звичайно достатню для досягнення бажаної терапевтичної або профілактичної користі в пацієнтів, що потребують такого лікування певного захворювання, порушення або стану. Ефективні кількості або дози активних агентів цього винаходу можна встановити звичайними способами, такими як моделювання, дослідження збільшення дози або клінічні дослідження, а також з урахуванням звичайних чинників, наприклад, режиму або шляху введення або доставки лікарських засобів, фармакокінетики агента, тяжкості та перебігу захворювання, порушення або патологічного стану, попереднього або поточного лікування суб'єкта, стану здоров'я суб'єкта та відповіді на лікарські засоби, і рішення лікуючого лікаря. Для людини з масою тіла 70 кг ілюстративний діапазон придатного дозування становить від приблизно 1 до 1000 мг/доба в одній або декількох стандартних дозах.

Варіанти втілення цього винаходу являють собою нові інгібітори JAK у вигляді активних речовин для профілактики й/або контролю надмірної запальної відповіді, і при цьому їхні системні ефекти усунені або зменшені. Додаткові варіанти втілення цього винаходу являють собою інгібітори JAK з локальними ефектами на тканини шлунково-кишкового тракту для лікування станів, таких як, серед іншого, ЗЗК, які не спричиняють системні ефекти або мають такі системні ефекти прийнятно зменшеними.

Варіанти втілення цього винаходу являють собою інгібітори JAK з низькою проникністю. Додаткові варіанти втілення цього винаходу являють собою інгібітори JAK, які є розчинними у воді.

Після того як у пацієнта відбулося покращення захворювання, порушення або патологічного стану,

дозу можна коригувати для профілактичної або підтримувальної терапії. Наприклад, дозування або частоту ведення, або те і інше, можна зменшувати залежно від симптомів до рівня, за якого зберігається бажаний терапевтичний або профілактичний ефект. Звичайно, якщо симптоми були полегшені до належного рівня, лікування можна припинити. Однак пацієнти можуть потребувати періодичного лікування на тривалій основі у разі будь-якого рецидиву симптомів.

Крім того, передбачено, що сполуки цього винаходу застосовують у лікуванні станів, описаних нижче, окремо, в комбінації з однією або більше інших сполук цього винаходу або в комбінації з додатковими активними інгредієнтами. Додаткові активні інгредієнти можна вводити одночасно окремо з принаймні однією сполукою цього винаходу, з активними агентами цього винаходу або включати з таким агентом у фармацевтичну композицію відповідно до цього винаходу. В ілюстративному варіанті втілення додаткові активні інгредієнти являють собою інгредієнти з відомою або виявленою ефективністю в лікуванні патологічних станів, порушень або захворювань, опосередкованих активністю JAK, такі як інший інгібітор JAK або сполука, активна щодо іншої мішені, пов'язаної з певним станом, порушенням або захворюванням. Комбінація може слугувати для збільшення ефективності (наприклад, шляхом включення в комбінацію сполуки, що посилює активність або ефективність агента за цим винаходом), зменшення одного або більше побічних ефектів або зменшення необхідної дози активного агента за цим винаходом.

У разі посилання на інгібування мішені термін «ефективна кількість» означає кількість, достатню для впливу на активність принаймні одного представника родини білків JAK. Вимірювання активності мішені може бути здійснене звичайними аналітичними способами. Цільове інгібування знаходиться в безлічі параметрів, включаючи декілька аналізів.

Для створення фармацевтичних композицій цього винаходу активні агенти цього винаходу передбачені для застосування окремо або в комбінації з одним або більшою кількістю додаткових активних інгредієнтів. Фармацевтична композиція цього винаходу містить ефективну кількість принаймні одного активного агента за цим винаходом.

Фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, які зазвичай використовуються у фармацевтичних композиціях, являють собою речовини, які є нетоксичними, біологічно прийнятними й іншим чином біологічно придатними для введення суб'єктові, наприклад, інертну речовину, яку додають до фармакологічної композиції або іншим чином використовують як наповнювач, носій або розріджувач для полегшення введення агента, і яка є сумісною з ним. Приклади таких допоміжних речовин включають карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри й типи крохмалю, похідні целюлози, желатин, рослинні олії й поліетиленгліколі.

Форми доставки фармацевтичних композицій, що містять одне або більше стандартних дозувань активних агентів, можуть бути отримані з використанням фармацевтично прийнятних допоміжних речовин і методик компаундування, що є відомими або стають доступними звичайним фахівцям у цій галузі. У способах цього винаходу композиції можна вводити прийнятним шляхом доставки, наприклад пероральним, парентеральним, ректальним, місцевим або очним шляхом, або інгаляцією.

Препарат може бути у формі таблеток, капсул, саше, драже, порошків, гранул, пастилок, відновлюваних порошків, рідких препаратів або супозиторіїв. Композиції можуть бути введені до складу лікарської форми, призначеної для одного з множини шляхів введення, зокрема внутрішньовенної інфузії, місцевого застосування або прийому всередину. Переважно композиції вводять до складу лікарської форми для прийому всередину.

Для прийому всередину активні агенти цього винаходу можуть бути запропоновані у формі таблеток або капсул, або у вигляді розчину, емульсії або суспензії. Для приготування композицій для прийому всередину активні агенти можна вводити до складу лікарської форми з отриманням дозування, наприклад, для людини з масою 70 кг, ілюстративний діапазон для відповідного кількості дози становить від приблизно 1 до 1000 мг/добу в одному або декількох стандартних дозуваннях.

Пероральні таблетки можуть включати активний (-і) інгредієнт (-и) у суміші з сумісними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, такими як розріджувачі, розпушувачі, зв'язувальні агенти, ковзні агенти, підсолоджувачі, ароматизатори, барвники й консерванти. Відповідні інертні наповнювачі включають карбонат натрію та кальцію, фосфат натрію та кальцію, лактозу, крохмаль, цукор, глюкозу, метилцелюлозу, стеарат магнію, маніт, сорбіт тощо. Приклади рідких допоміжних речовин для прийому всередину включають етанол, гліцерин, воду тощо. Прикладами розпушувачів є крохмаль, полівінілпіролідон (ПВП), крохмальгліколят натрію, мікрокристалічна целюлоза й альгінова кислота. Зв'язувальні агенти можуть включати крохмаль і желатин. Ковзний агент, за його наявності, може являти собою магнію стеарат, стеаринову кислоту або тальк. За бажанням для затримки всмоктування в шлунково-кишковому тракті таблетки можуть бути вкриті таким матеріалом, як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, або можуть бути вкриті ентеросолюбільною оболонкою.

Капсули для прийому всередину включають тверді та м'які желатинові капсули або капсули з (гідроксипропіл)метилцелюлози. Для отримання твердих желатинових капсул активний (-і) інгредієнт (-и) можна змішувати з твердим, напівтвердим або рідким розріджувачем. Рідини для прийому

всередину можуть бути в формі суспензій, розчинів, емульсій або сиропів або можуть бути ліофілізовані або представлені у вигляді сухого продукту для відновлення водою або іншим відповідним носієм перед застосуванням. Такі рідкі композиції можуть необов'язково містити: фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, такі як суспендувальні агенти (наприклад, сорбіт, метилцелюлозу, альгінат натрію, желатин, гідроксіетилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гель стеарату алюмінію тощо); неводні носії, наприклад олію (наприклад, мигдальну олію або фракціоновану кокосову олію), пропіленгліколь, етиловий спирт або воду; консерванти (наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксибензоат або сорбінову кислоту); змочувальні агенти, такі як лецитин; і за бажанням ароматизатори й барвники.

Активні агенти цього винаходу можна також вводити не пероральними шляхами. Наприклад, композиції для ректального введення можуть бути введені до складу лікарської форми у вигляді супозиторія, клізми або піни. Для парентерального застосування, включаючи внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, внутрішньоочеревинний або підшкірний шляхи введення, агенти цього винаходу можуть бути запропоновані у вигляді стерильних водних розчинів або суспензій, забуферених до відповідного рівню pH і ізотонічності, або в парентерально прийнятній олії. Відповідні водні носії включають розчин Рінгера й ізотонічний розчин хлориду натрію. Такі форми можуть бути представлені в стандартній лікарській формі, такій як ампули або одноразові пристрої для ін'єкцій, у вигляді багатодозових форм, таких як флакони, з яких можна відбирати відповідну дозу, або в твердій формі або заздалегідь приготованому концентраті, який може бути використаний для приготування композиції для ін'єкції. Ілюстративні дози для інфузії варіюють у діапазоні від приблизно 1 до 1000 мкг/кг/хвилина агента, змішаного з фармацевтичним носієм, протягом періоду від декількох хвилин до декількох діб.

Для місцевого застосування агенти можна домішувати з фармацевтичним носієм у концентрації від приблизно 0,01 % до приблизно 20 % лікарського засобу до носія переважно від 0,1 % до 10 %. В іншому способі введення агентів цього винаходу можна використовувати лікарську форму пластир для забезпечення трансдермальної доставки.

Активні агенти можна альтернативно вводити в способах цього винаходу шляхом інгаляції, через ніс або перорально, наприклад, у композиції для розпилення, що також містить придатний носій.

У додатковому варіанті втілення винахід націлений на спосіб лікування суб'єкта, який страждає на захворювання, порушення або патологічний стан, або якому встановлено діагноз захворювання, порушення або патологічного стану, опосередкованого JAK, де спосіб включає введення суб'єктові, який потребує такого лікування, ефективної кількості активного агента.

У певних варіантах втілення способу цього винаходу захворювання, порушення або патологічний стан являє собою запальне захворювання кишечнику, таке як хвороба Крона й виразковий коліт.

В інших варіантах втілення цього винаходу запропоновано спосіб модуляції активності JAK, у тому числі тоді, коли така кіназа знаходиться в організмі суб'єкта, який включає вплив на JAK ефективною кількістю принаймні однієї сполуки, вибраної з-поміж сполук цього винаходу.

Сполуки цього винаходу використовують як інгібітори JAK, які можна вводити перорально й специфічно розподіляти в тканині кишечнику, зберігаючи при цьому низький системний вплив. Це відрізняє їх від більшості відомих інгібіторів JAK, які вводять перорально і розподіляють у багатьох тканинах через наявність широкого системного впливу.

У таблиці 1a і таблиці 1b показано результаті експериментів in vivo. Ці результати включають концентрації в плазмі та тканині товстої кишки п'ятнадцяти сполук, які вводили мишам, як описано в протоколах 1, 2 або 3. Результати концентрації в плазмі й товстій кишці для сполук (B), (C) і прикладів 10 і 74 отримували за протоколом 1 з використанням венопункції та взяття крові з дорсальної плеснової вени. Результати концентрації в плазмі й товстій кишці для сполук (A) і прикладів 1 і 3-5 отримували за протоколом 2 з використанням ретроорбітальної кровотечі, а для прикладів 2, 22, 34, 38, 55 і 85 - за протоколом 2 з використанням венопункції та взяття крові з дорсальної плеснової вени. Результати протоколів 1 і 2 показано в таблиці 1a. Результати концентрації в плазмі та товстій кишці для прикладів 1, 3 і 4 отримували за протоколом 3. Результати протоколу 3 показано в таблиці 1b. Ці протоколи описані нижче в розділі із заголовком "Дослідження in vivo".

Таблиця 1a

Результати експериментів in vivo після
перорального введення - середня концентрація досліджуваних сполук

Досліджу-вана сполука	Концентрація в плазмі після перорального введення (нг/мл)	Концентрація в товстій кишці після перорального введення (нг/г)

	Час = 0,5 год.		Час = 2 год.		Час = 4 год.		Час = 4 год.	
	Середнє*	Стандартне відхилення	Середнє*	Стандартне відхилення	Середнє*	Стандартне відхилення	Середнє*	Стандартне відхилення
A	347,0	78,5	69,1	40,8	84,5	25,5	895,0	260,6
B	352,7	85,7	66,3	26,2	11,3	3,7	6076,7	3125,8
C	547,0	71,4	130,2	63,7	16,7	5,9	7776,7	3500,2
Пр. 1	13,4	1,5	6,1	3,7	3,3	1,2	8591,7	10245,7
Пр. 2	24,5	3,6	4,2	1,8	1,3	0,1	7600,0	983,6
Пр. 3	41,4	15,1	3,9	0,7	1,5**	***	2147,2	1821,6
Пр. 4	12,9	1,6	7,5	2,8	3,3	1,5	4448,3	989,3
Пр. 5	31,9	5,1	8,8	1,7	6,0	1,2	5328,3	986,0
Пр. 10	18,8	20,6	3,0	0,9	1,7#	##	11706,7	11305,2
Пр. 22	47,0	3,8	9,6	4,4	5,0	1,2	12008,3	9461,1
Пр. 34	43,1	8,7	5,4	0,6	2,6	0,6	7396,7	3037,3
Пр. 38	15,1	1,8	6,2	4,5	3,9	0,9	7683,3	230,9
Пр. 55	26,6	4,0	3,2	1,0	3,1	0,7	3005,0	1347,2
Пр. 74	1,6**	***	^	^^	^	^^	4785,0	1059,9
Пр. 85	15,6	8,7	4,2	1,4	2,3	1,0	5885,0	3154,1

* Середній показник розрахований із значень, отриманих від трьох мишей, якщо не вказано інше.

** Середній показник розрахований із значень, отриманих від двох мишей, оскільки значення, отримані від третьої миші, були нижче нижньої межі кількісного визначення.

*** Стандартне відхилення не розраховується, оскільки середнє значення розраховували тільки з двох показників.

Середній показник надано як значення, отримане від однієї миші, оскільки значення, отримані від другої та третьої мишей, були нижче нижньої межі кількісного визначення.

Стандартне відхилення не розраховували з огляду на примітку з позначкою # у цій таблиці.

^ Середній показник не розраховували, оскільки значення, отримані від усіх трьох мишей, були нижче нижньої межі кількісного визначення.

^^ Стандартне відхилення не розраховували з огляду на примітку з позначкою ^ у цій таблиці.

Таблиця 1b

Результати експериментів in vivo після введення
всередину товстої кишки - середня концентрація досліджуваних сполук

Досліджувана сполука	Концентрація в плазмі після введення всередину товстої кишки (нг/мл)						Концентрація в товстій кишці після введення всередину товстої кишки (нг/г)	
	Час = 0,5 год.		Час = 2 год.		Час = 4 год.		Час = 4 год.	
	Середнє*	Стандартне відхилення	Середнє*	Стандартне відхилення	Середнє*	Стандартне відхилення	Середнє*	Стандартне відхилення
Пр. 1	2,5#	##	^	^^	^	^^	681,0	437,0
Пр. 3	1,5#	##	^	^^	^	^^	227,8	254,1
Пр. 4	3,8**	***	2,5#	##	^	^^	26,1#	##

* Середній показник розрахований із значень, отриманих від трьох мишей, якщо не вказано інше.

** Середній показник розрахований із значень, отриманих від двох мишей, оскільки значення, отримані від третьої миші, були нижче нижньої межі кількісного визначення.

*** Стандартне відхилення не розраховується, оскільки середнє значення розраховували тільки з двох показників.

Середній показник надано як значення, отримане від однієї миші, оскільки значення, отримані від другої та третьої мишей, були нижче нижньої межі кількісного визначення.

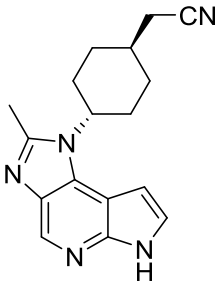
Стандартне відхилення не розраховували з огляду на примітку з позначкою # у цій таблиці.

^ Середній показник не розраховували, оскільки значення, отримані від усіх трьох мишей,

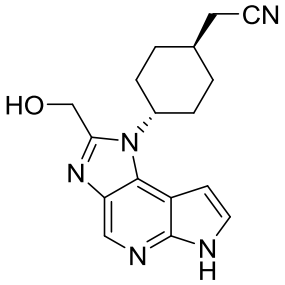
були нижче нижньої межі кількісного визначення.

^^ Стандартне відхилення не розраховували з огляду на примітку з позначкою ^ у цій таблиці.

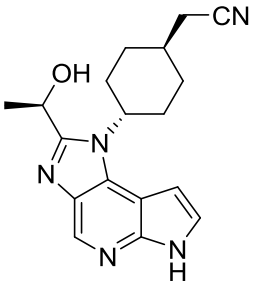
Сполуки (A)-(C) являють собою наступні еталонні сполуки, використання яких як інгібіторів Янус-кіназ описано в WO 2013/007765 або WO 2011/086053:



(A)



(B)



(C)

Сполуки прикладів 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 і 85 у таблицях 1a й 1b являють собою варіанти втілення цього винаходу, наведені у відповідних прикладах.

Як показано в таблиці 1a, було виявлено, що концентрації в товстій кишці сполук прикладів 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 і 85 були набагато вищими, ніж відповідні концентрації в плазмі, причому співвідношення концентрацій [товста кишка (4 год.)] : [плазма (0,5 год.)] знаходилося в діапазоні від приблизно 52 до приблизно 3000. На відміну від цього, такі співвідношення для сполук (A)-(C) знаходилися в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 17. У таблиці 1b також наведені підтверджувальні дані про те, що приклади 1, 3 і 4 мають низьку системну експозицію після введення всередину товстої кишки. Контраст між властивостями деяких варіантів втілення цього винаходу порівняно з еталонними сполуками значно посилюється, коли порівняння виконують із посиланням на значення концентрації в плазмі через 4 год. У цьому випадку співвідношення концентрацій [товста кишка (4 год.)] : [плазма (4 год.)] для сполук прикладів 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 і 85 становлять від приблизно 888 до приблизно 6886. На відміну від цього, такі співвідношення для сполук (A)-(C) знаходяться в діапазоні від приблизно 11 до приблизно 538. Ці співвідношення концентрацій "товста кишка - плазма" вказують на те, що сполуки прикладів 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 і 85 мають низькі системні ефекти в будь-який час після перорального введення дози, тоді як сполуки (A)-(C) мають порівняно високі системні ефекти. Це є несподіваним відкриттям локальних ефектів у ШКТ сполук прикладів 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 і 85.

Як показано в таблиці 4, наведені в ній дані для сполук прикладів 1-209 і (A)-(C) продемонстрували інгібування цими сполуками ферментативної активності всіх білків JAK.

Не існує відомої стандартної ідеї або припущення, що вказує на те, що помітну відсутність системних ефектів для деяких варіантів втілення цього винаходу порівняно з ознаками еталонних сполук (A)-(C) можна прогнозувати й/або передбачати на основі структурних порівнянь. Навпаки, можна було б передбачити деякі варіанти втілення цього винаходу як такі, що мають подібні системні ефекти як в еталонних сполук (A)-(C) у світлі структурних подібностей, які можна знайти при порівнянні відповідних хімічних структур.

Крім того, не існує відомої стандартної ідеї або припущення, що вказує на те, що ознаку низької проникності для деяких варіантів втілення цього винаходу порівняно з ознаками еталонних сполук (A)-(C) можна прогнозувати й/або передбачати на основі структурних порівнянь. Навпаки, можна було б передбачити деякі варіанти втілення цього винаходу як такі, що мають подібні ознаки низької проникності як в еталонних сполук (A)-(C) у світлі структурних подібностей, які можна знайти при порівнянні відповідних хімічних структур.

Наступні конкретні приклади запропоновано для додаткової ілюстрації винаходу та різних варіантів втілення.

Для отримання сполук, описаних у прикладах нижче, і відповідних аналітичних даних дотримувались наступних експериментальних й аналітичних протоколів, якщо не вказано інше.

У цьому документі використовуються наступні абревіатури й скорочення:

Визначення абревіатур і скорочень

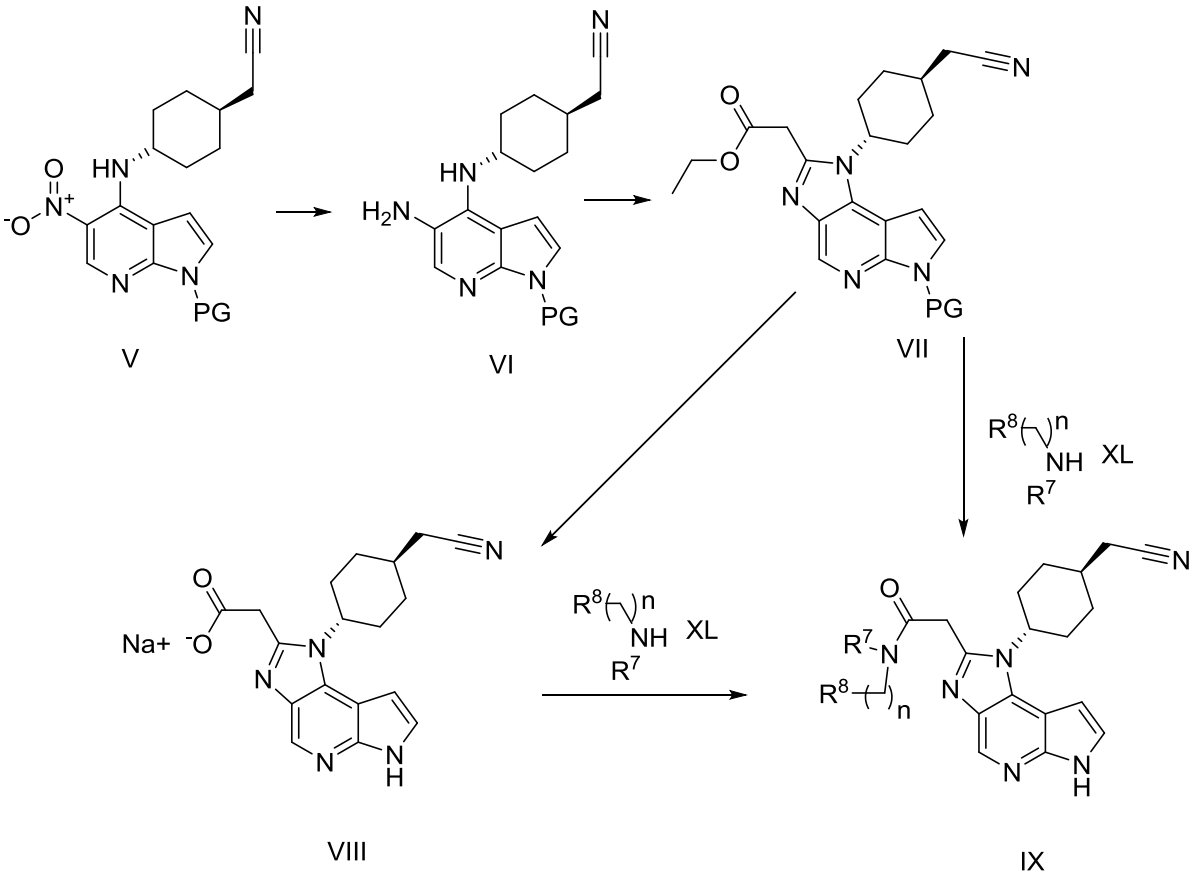
Абревіатура	Термін
УПС	Умови прискореного старіння (40 °C і 70 % ВВ)
АЦН	Ацетонітрил
АІБН	Азобісізобутиронітрил
водн.	Водний

Boc	трет-Бутилкарбамоїл
$(Boc)_2O$	Ди-трет-бутил дикарбонат
BOP	Бензотриазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат
n-BuOH	н-Бутанол
шир.	Широкий
КДІ	1,1'-карбонілдіімідазол
CBz-Cl	Бензил хлорформіат
Celite®	Діатомова земля
КО	Об'єм колонки
ДЦК	N,N'-дициклогексилкарбодіімід
ДХМ	Дихлорметан
ДІПЕА або ДІЕА	Діізопропілетиламін
ДМА	Диметилацетамід
ДМАП	4-Диметиламінопіридин
ДМЕ	1,2-Диметоксіетан
ДМФА	N,N-диметилформамід
ДМСО	Диметилсульфоксид
ЕДКІ або ЕДК	1-Етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід
Ефір, Et_2O	Діетиловий етер
EtOAc або ЕА	Етилацетат
EtOH	Етанол
IEP	Іонізація електророзпиленням
FCC	Хроматографія на силікагелі з нормальною фазою
г	Грам
год.	Години
HATU	1-[Біс(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридинію 3-оксид гексафторфосфат
HBTU	N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфат
HOBt	Гідроксибензотриазол
РХВТ	Рідинна хроматографія високого тиску
HR-XRPD	Рентгенодифракційний аналіз порошку з високою роздільною здатністю
HT-XRPD	Високопродуктивний рентгенодифракційний аналіз порошку
Гц	Герц
ІПС	ізопропанол
всередину товст. киш.	всередину товстої кишки
РХМС	Рідинна хроматографія й мас-спектрометрія
М	Молярний
m/z	Відношення маси частки до її заряду
mCPBA	мета-Хлорпероксибензойна кислота
MeI	Йодистий метил
MeOH	Метанол
мезил	$CH_3SO_3^-$
мг	Міліграми
хв.	Хвилина
мл	Мілілітр
мкл	Мікролітр
ммоль	Мілімолі
МС	Мас-спектрометрія
МТБЕ	Метил трет-бутиловий етер
N	Нормальний
NBS	N-бромсукцинімід
NCS	N-хлорсукцинімід
NIS	N-йодсукцинімід
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс
OTf або трифлат	$CF_3SO_3^-$
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	Дихлорид біс(трифенілфосфін)паладій (II)

$Pd(PPh_3)_4$	Тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0)
$PdCl_2$(dtbpf) або $Pd(dtbpf)_2Cl_2$	[1,1'-Біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II)
п/о	per os або всередину
м. ч.	Часток на мільйон
ЗГ	Захисна група
PyBOP	Бензотриазол-1-іл-окситрипіролідинфосфонію гексафторфосфат
PyBrOP®	Бромтрипіролідинфосфонію гексафторфосфат
R_t	Час утримування
КТ або кт	Кімнатна температура
Selectfluor®	1-Хлорметил-4-фтор-1,4-діазонієбіцикло[2.2.2]октан біс(тетрафторборат)
SEM	[2-(Триметилсиліл)етокси]метил ацеталь
НРХ	Надкритична рідинна хроматографія
Me_3Si	Триметилсиліл
ТБАФ	Фторид тетра-н-бутиламонію
ТЕА	Триетиламін
ТФК	Трифтороцтова кислота
тозил	п-толуолсульфоніл
T_3P	2,4,6-Трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид
ТГФ	Тетрагідрофуран
ТШХ	Тонкошарова хроматографія

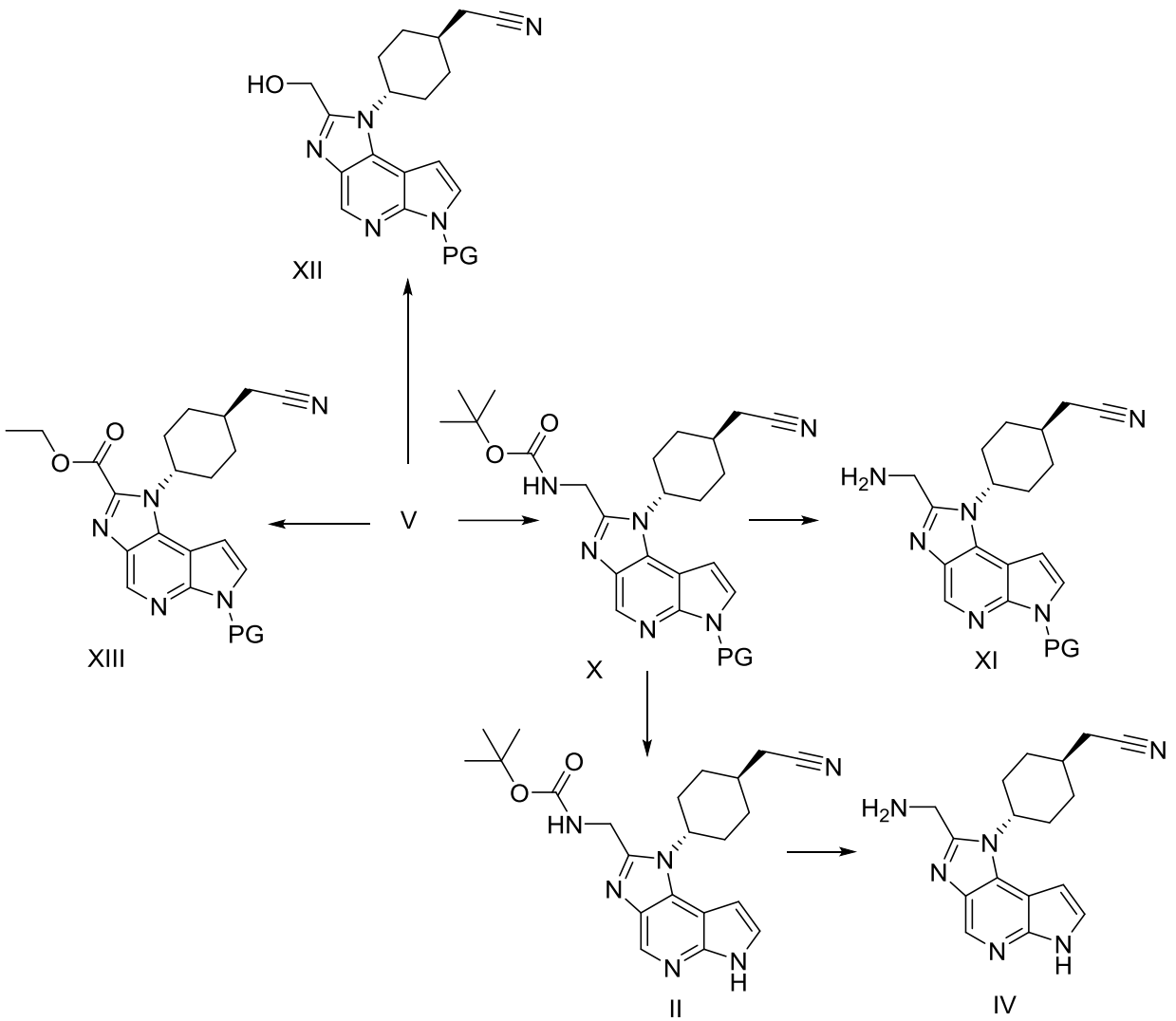
Ілюстративні сполуки, застосовні в способах цього винаходу, описані нижче шляхом посилання на ілюстративні схеми синтезу (Схеми) й конкретні приклади їхнього одержання. Фахівцю середньої компетенції в цій галузі буде зрозуміло, що для отримання різних сполук, описаних у цьому документі, вихідні матеріали можуть бути вибрані відповідним чином, так що результуючі бажані замісники, зрештою, будуть перенесені через усі стадії схеми реакцій із захистом або без нього, за необхідності, для отримання бажаного продукту. Альтернативно може бути необхідно або бажано використати замість результуючого бажаного замісника відповідну групу, яка може бути перенесена через усі стадії схеми реакцій й замінена, за необхідності, бажаним замісником. Якщо не вказано інше, змінні відповідають визначенням, наведеним вище відносно формули I або формули II. Якщо температуру або температурний діапазон не вказано, слід розуміти, що реакцію потрібно проводити за кімнатної температури. Наведені нижче схеми описують загальні процедури отримання. Термін ЗГ використовується на схемах для представлення захисної групи, такої як бензолсульфоніл, 4-бромбензолсульфоніл або 4-метилбензолсульфоніл. Ці групи видаляються зі сполук на різних стадіях, а різні умови, які використовуються для видалення цих захисних груп, є умовами видалення захисних груп, що включають (i) обробку сильною основою, такою як KOH, у розчиннику, такому як діоксан; (ii) обробку сильною кислотою, такою як HBr в оцтовій кислоті; або (iii) обробку нафталідом натрію в ТГФ. У наведених прикладах ці умови видалення захисних груп будуть називатися "умовами видалення захисних груп бензолсульфонільного типу".

Схема 1



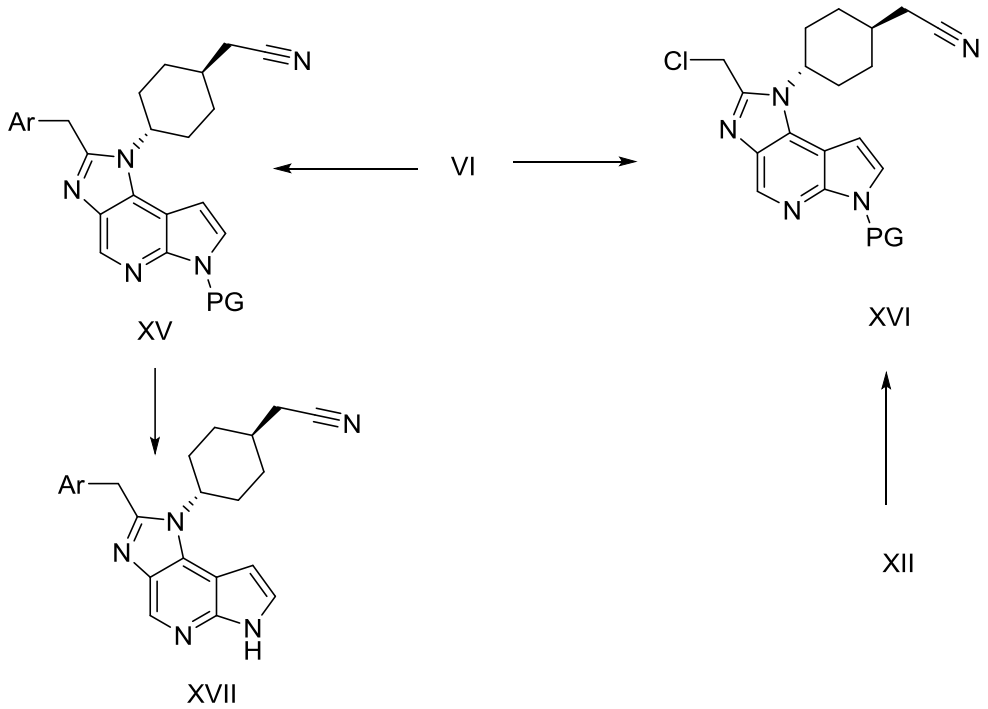
Як показано на схемі 1, сполука V перетворюється в сполуку VI через відновлення нітрогрупи. Це відновлення може бути здійснено за допомогою різних способів, включаючи умови каталітичного гідрування, наприклад газ H_2 і каталітична кількість металевого каталізатора, такого як Pd або Pt, де Pd і Pt можуть становити 5-10 % Pd на вуглеці й 5-10 % Pt на вуглеці, відповідно. Це відновлення може бути проведено звичайним способом у колбі, у якій атмосфера над реакційною сумішшю є газоподібним H_2 або в якій через розчин барботують газоподібний H_2. Альтернативно реакцію може бути проведено в реакторі для безперервного процесу гідрогенізації в потоці. Нітрогрупу також можна відновити Fe, Zn або $SnCl_2$ у розчинниках, таких як метанол, етанол, ізопропанол або ТГФ. Сполуку VI перетворюють у сполуку VII за допомогою реакції конденсації з етил 3-етоксі-3-імінопропаноатом (структура не показана) в розчиннику, такому як етанол, метанол або ізопропанол, за приблизно температурі кипіння розчинника протягом приблизно від 1 до 12 годин. Сполуку VII перетворюють у сполуку VIII обробкою основою, такою як NaOH або KOH, у розчиннику, такому як метанол, етанол або тетрагідрофуран, або в суміші таких розчинників. Сполуку VII перетворюють у сполуку IX за допомогою двостадійного процесу, у якому перша стадія являє собою реакцію трансамінування, де сполуку VII піддають взаємодії зі сполукою XL у розчиннику, такому як ДМФА або ДМА, і нагрівають до температури приблизно від 50 °C до 125 °C протягом 1-12 годин. Цю реакцію можна проводити за допомогою звичайного нагрівання або прогону в мікрохвильовому реакторі, а в якості каталізатора можна додавати NH_4NO_3. На другій стадії цього двостадійного процесу ЗГ видаляють, щоб отримати сполуку IX, і умови для цього залежать від ЗГ, яка використовується. Коли ЗГ являє собою бензолсульфоніл, 4-бромбензолсульфоніл або 4-метилбензолсульфоніл, тоді ЗГ видаляють з використанням умов видалення захисної групи бензолсульфонільного типу. Сполуку VIII перетворюють у сполуку IX шляхом її взаємодії зі сполукою XL і відповідним активуючим реагентом, наприклад (i) карбодіімідом, таким як ДЦК, (ii) ЕДКІ, необов'язково в присутності HOBt й/або каталізатора, такого як ДМАП, (iii) сіллю галогентрисамінофосфонію, такою як BOP, PyBOP або PyBroP, і (iv) відповідною сіллю піридинію, такою як хлорид 2-хлор-1-метилпіридинію; або іншим відповідним зв'язувальним агентом, таким як HBTU, HATU, 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (T3P®), у відповідному розчиннику, такому як ДХМ, ТГФ або ДМФА, необов'язково в присутності третинного аміну, такого як N-метилморфолін, діізопропілетиламін або триетиламін, за температури в діапазоні від приблизно 0 °C до кімнатної температури.

Схема 2



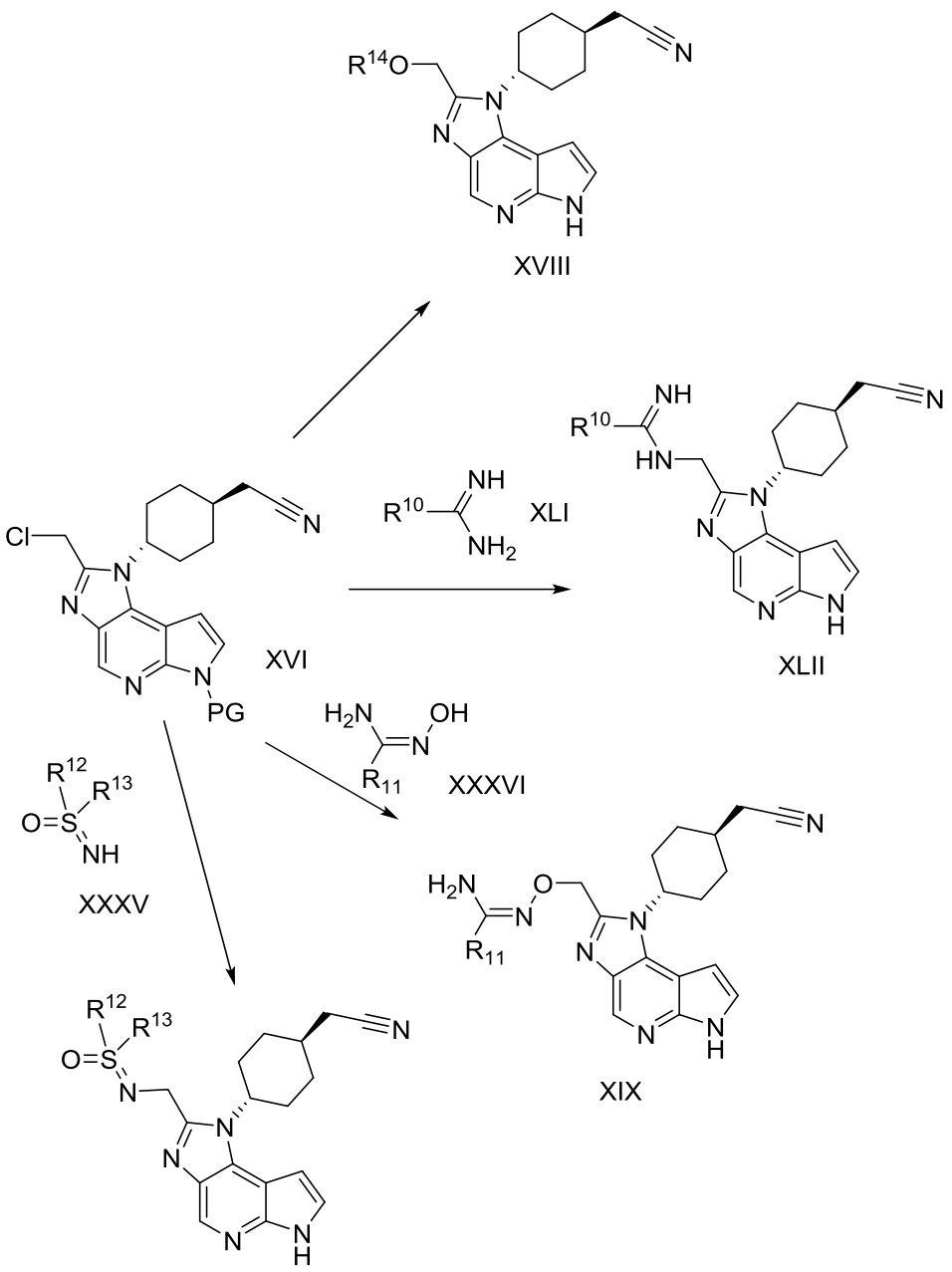
Як показано на схемі 2, сполука V перетворюється в сполуку XIII за допомогою реакції конденсації, у якій сполука V, етилгліоксалат (структура не показана) і відновлювальний агент, такий як гідросульфіт натрію [CAS № 7775-14-6], реагують у суміші розчинників, причому суміш розчинників включає принаймні два з наступних розчинників: ДМСО, метанол і вода, за температури приблизно 100 °C протягом періоду часу 1-18 годин. Сполуку V перетворюють у сполуку XII обробкою 1,4-діоксан-2,5-діолом (структура не показана), відновлювальним агентом, таким як гідросульфіт натрію, у суміші розчинників, де суміш розчинників включає принаймні два з наступних розчинників: ДМСО, метанол і вода, за температури приблизно 100 °C протягом періоду часу 1-18 годин. Сполуку V перетворюють у сполуку X шляхом реакції з трет-бутил(2-оксоетил)карбаматом (структура не показана), відновлювальним агентом, таким як гідросульфіт натрію, у суміші розчинників, причому суміш розчинників включає принаймні два з наступних розчинників: ДМСО, метанол і вода, за температури приблизно 100 °C протягом періоду часу 1-18 годин. Сполуку X перетворюють у сполуку XI обробкою (i) від 1,0 М до 4,0 М HCl у діоксані або етилацетаті, де реакційним розчинником є CH_2Cl_2 або етилацетат або (ii) ТФК в CH_2Cl_2. У цих випадках вважається, що сполуку XI отримують у вигляді гідрохлоридної солі або трифторацетатної солі. Альтернативно інші кислоти можуть бути використані для перетворення сполуки X у сполуку XI, і зрозуміло, що сольова форма сполуки XI буде відображати використану кислоту. Сполуку X перетворюють у сполуку II з використанням умов видалення захисної групи бензолсульфонільного типу, а сполуку II перетворюють у сполуку IV обробкою кислотою, такою як від 1,0 М до 4,0 М HCl, у діоксані.

Схема 3



Як описано на схемі 3, сполуку VI перетворюють у сполуку XVI обробкою 2-хлор-1,1,1-триетоксіетаном (структура не показана) в оцтової кислоті за температури приблизно 125 °C. Сполуку XII перетворюють у сполуку XVI обробкою тіонілхлоридом у розчиннику, такому як CH_2Cl_2, дихлоретан або хлороформ. Сполуку VI перетворюють у сполуку XV у ході двостадійної реакції, у якій на першій стадії сполуку VI обробляють Ar–CH_2–CO_2H з відповідним активуючим реагентом, наприклад (i) карбодіімідом, таким як ДЦК, (ii) ЕДКІ, необов'язково в присутності HOBt й/або каталізатора, такого як ДМАП, (iii) сіллю галогентрисамінофосфонію, такою як BOP, PyBOP або PyBroP, і (iv) відповідною сіллю піридинію, такою як хлорид 2-хлор-1-метил піридинію; або іншим відповідним зв'язувальним агентом, таким як HBTU, HATU, 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (T3P®), у присутності основи, такої як ТЕА, ДІПЕА або піридин, у розчиннику, такому як ДМФА, ДМА або ДМСО. На другій стадії двостадійного процесу отриманий проміжний амід (структура не показана) потім циклізується з утворенням сполуки XV обробкою кислотою, такою як оцтова кислота, за температури приблизно 100 °C протягом 1-18 годин. Сполуку XV перетворюють у сполуку XVII шляхом видалення захисних груп ЗГ. Коли ЗГ являє собою бензолсульфоніл, 4-бромбензолсульфоніл або 4-метилбензолсульфоніл, цю групу видаляють з використанням умов видалення захисної групи бензолсульфонільного типу.

Схема 4



Сполука XVI з певними призначеннями R^{14} трансформується в сполуку XVIII, як ілюстративно описано в процесах (a) і (b) нижче.

(a) Коли сполука XVIII є бажаною у формі, де R^{14} являє собою заміщений або незаміщений феніл, тоді сполуку XVI піддають взаємодії з відповідним чином зміщеним фенолом (структура не показана) в розчиннику, такому як ДМФА, ДМА або ТГФ, з основою, наприклад NaOH, KOH, Cs_2CO_3 або K_2CO_3 і KI за температури від 50 °C до 80 °C протягом 1-12 годин.

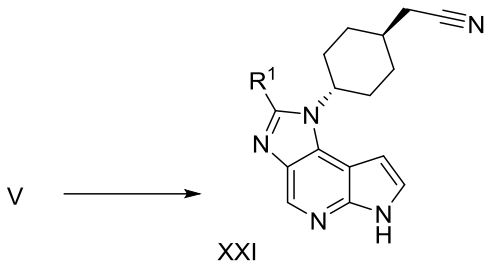
(b) Коли сполука XVIII є бажаною у формі, де R^{14} являє собою C_1–C_6алкіл, тоді сполуку XVI обробляють $R^{14}ONa$ або $R^{14}OK$, де R^{14} являє собою C_1–C_6 алкіл, у розчиннику, такому як $R^{14}OH$ або ТГФ.

Коли сполука XLII є бажаною у формі, у якій R^{10} являє собою C_1–C_6алкіл, C_3–C_{10}циклоалкіл, феніл, бензил, піразоліл, тоді сполуку XVI обробляють сполукою XLI в розчиннику, такому як ДМФА, ДМА або ТГФ, з основою, наприклад NaOH, KOH, Cs_2CO_3 або K_2CO_3, протягом періоду 1-12 годин.

Сполуку XVI перетворюють у сполуку XIX обробкою сполукою XXXVI й основою, наприклад NaOH, KOH, Cs_2CO_3 або K_2CO_3, у розчиннику, такому як ДМФА, ДМА або ТГФ, протягом періоду 1-12 годин.

Сполуку XVI перетворюють у сполуку XXVIII шляхом її обробки сульфоксіміном (XXXV) у присутності основи, такої як $NaHCO_3$ або K_2CO_3, у розчиннику, такому як ТГФ або CH_3CN.

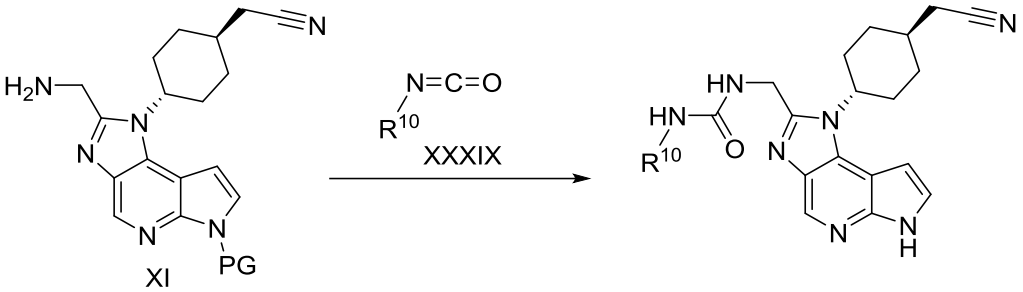
Схема 5



XXI

Як показано на схемі 5, коли сполука XXI є бажаною у формі, де R^1 являє собою необов'язково заміщену фенільну групу, необов'язково заміщене 5-6-членне гетероароматичне кільце, необов'язково заміщене C_4–C_7 гетероциклічне кільце або $–(CH_2)_q–(OCH_2CH_2)_qOCH_3$, тоді сполуку V обробляють відповідним чином заміщеним альдегідом і відновлювальним агентом, таким як $Na_2S_2O_4$, у суміші розчинників принаймні двох з наступних розчинників: ДМСО, метанол і вода, за температури приблизно 100 °C протягом періоду часу 1-18 годин. У тих випадках, коли захисна група не видаляється при використанні вищевказаних умов, ця захисна група видаляється з використанням умов видалення захисної групи бензолсульфонільного типу.

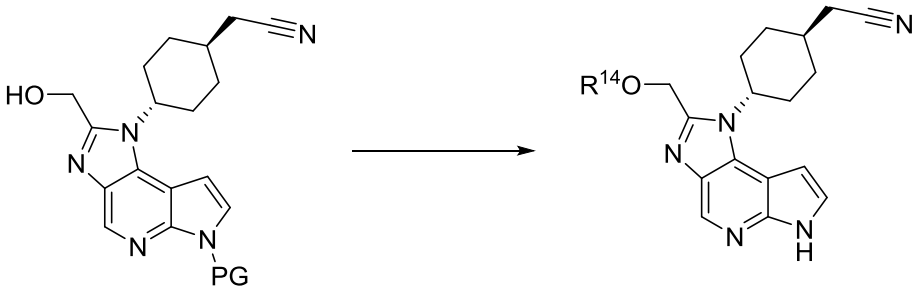
Схема 6



XI XXXIX XXXVIII

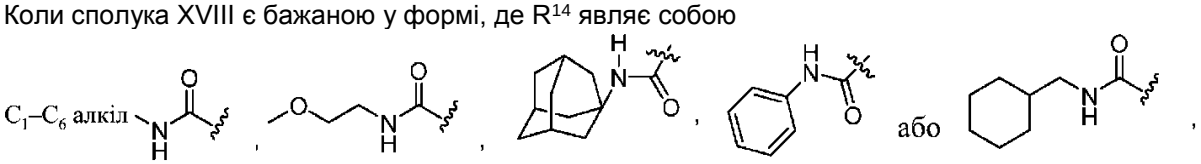
Коли сполука XXXVIII є бажаною у формі, де R^{10} являє собою $–CH_2–$циклогексил, $–CH(CH_3)_2$ і феніл, сполуку XI піддають двостадійному процесу. На першій стадії сполуку XI піддають взаємодії зі сполукою XXXIX у розчиннику, такому як ДМФА, ДМА або ДМСО, у присутності основи, такої як триметіламін, ДІПЕА або піридин. На другій стадії ЗГ видаляють, обробляючи її основою, наприклад водним КОН або водним NaOH, у розчиннику, такому як діоксан, з нагріванням до температури приблизно 50-100 °C протягом часу 1-10 годин.

Схема 7



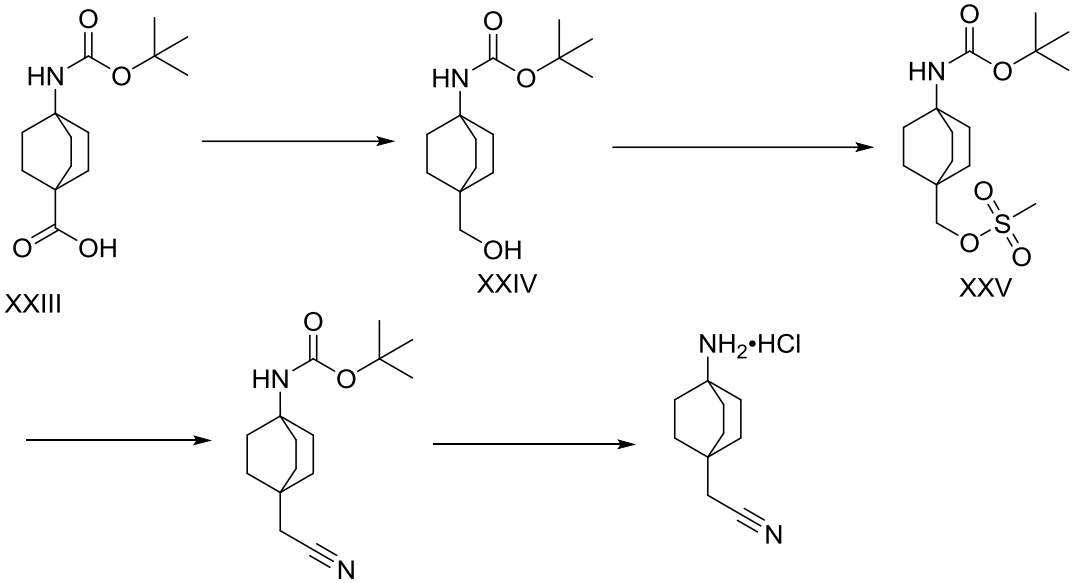
XII XVIII

Коли сполука XVIII є бажаною у формі, де R^{14} являє собою



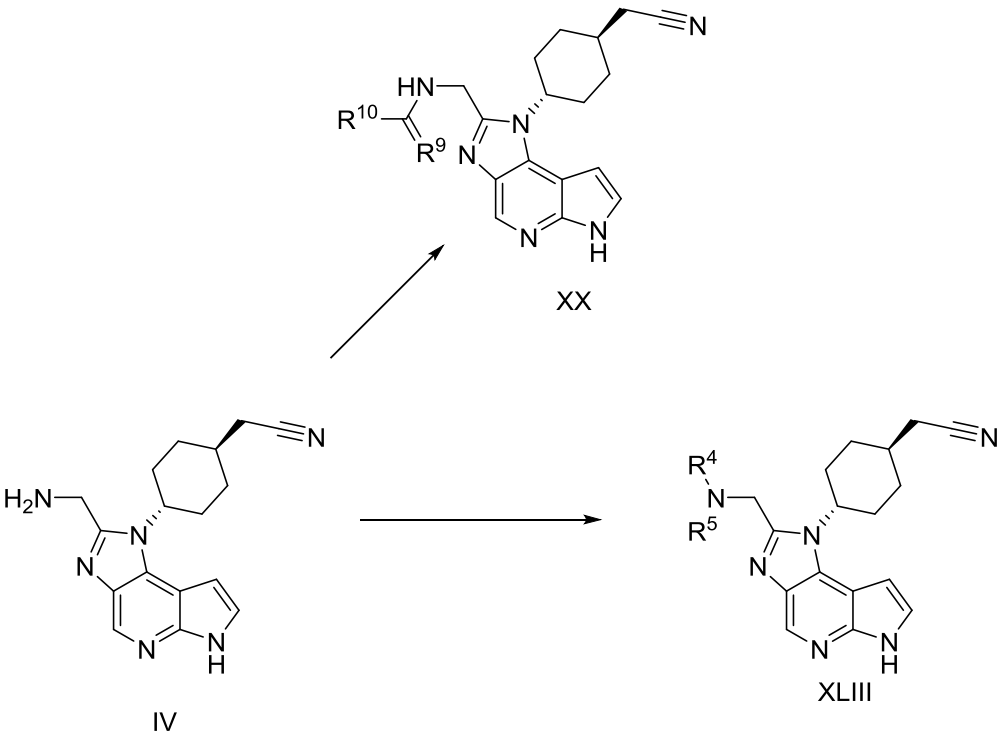
сполуку XII обробляють відповідним чином заміщеним ізоціанатом у розчиннику, такому як ДМФА або ДМА, у присутності основи, такої як триметіламін або діізопропілетиламін, причому реакція може протікати за кімнатної температури або може бути нагріта до температури приблизно від 60 °C до 100 °C протягом періоду часу від 0,25 годин до 72 годин. Остання стадія цього перетворення - видалення ЗГ. Коли ЗГ являє собою бензолсульфонільну групу, її видаляють, обробляючи її основою, наприклад водним КОН або водним NaOH, у розчиннику, такому як діоксан, з нагріванням до температури приблизно 50-100 °C протягом часу 1-10 годин.

Схема 8



На схемі 8 описано синтез сполуки XXVII (проміжна сполука 9). Сполуку XXIII перетворюють у сполуку XXIV обробкою сполуки XXIII відновлювальним агентом, таким як комплекс боран/ТГФ, у розчиннику, такому як ТГФ або ефір. Інші відповідні відновлювальні агенти включають комплекс BH_3/Me_2S або $NaBH_4/BF_3$-ефірат. Сполуку XXIV перетворюють у сполуку XXV обробкою мезилхлоридом у розчиннику, такому як CH_2Cl_2 або ТГФ, у присутності основи, такої як піридин, триметиламін або ДІПЕА, за температури в діапазоні від 0 °C до кімнатної температури. Фахівець середньої компетенції в даній галузі техніки зрозуміє, що замість мезилату можна приготувати багато різних відхідних груп, включаючи трифлат і тозилат. Сполуку XXV перетворюють у сполуку XXVI обробкою NaCN або KCN у розчиннику, такому як ДМСО, ДМФА або ДМА, за температури в діапазоні від кімнатної температури до приблизно 125 °C протягом приблизно 18 годин. Сполуку XXVI перетворюють у сполуку XXVII обробкою (i) від 1,0 М до 4,0 М HCl у діоксані або етилацетаті, де реакційним розчинником є CH_2Cl_2 або етилацетат або (ii) ТФК в CH_2Cl_2.

Схема 9



Коли сполука XLIII є бажаною у формі, де один з R^4 і R^5 являє собою H, а інший являє собою SO_2R^6, сполуку IV обробляють відповідним чином заміщеним сульфонілхлоридом у розчиннику, такому як CH_2Cl_2, ТГФ або ДМФА, у присутності основи, такої як ТЕА, ДІПЕА, NMO або піридин.

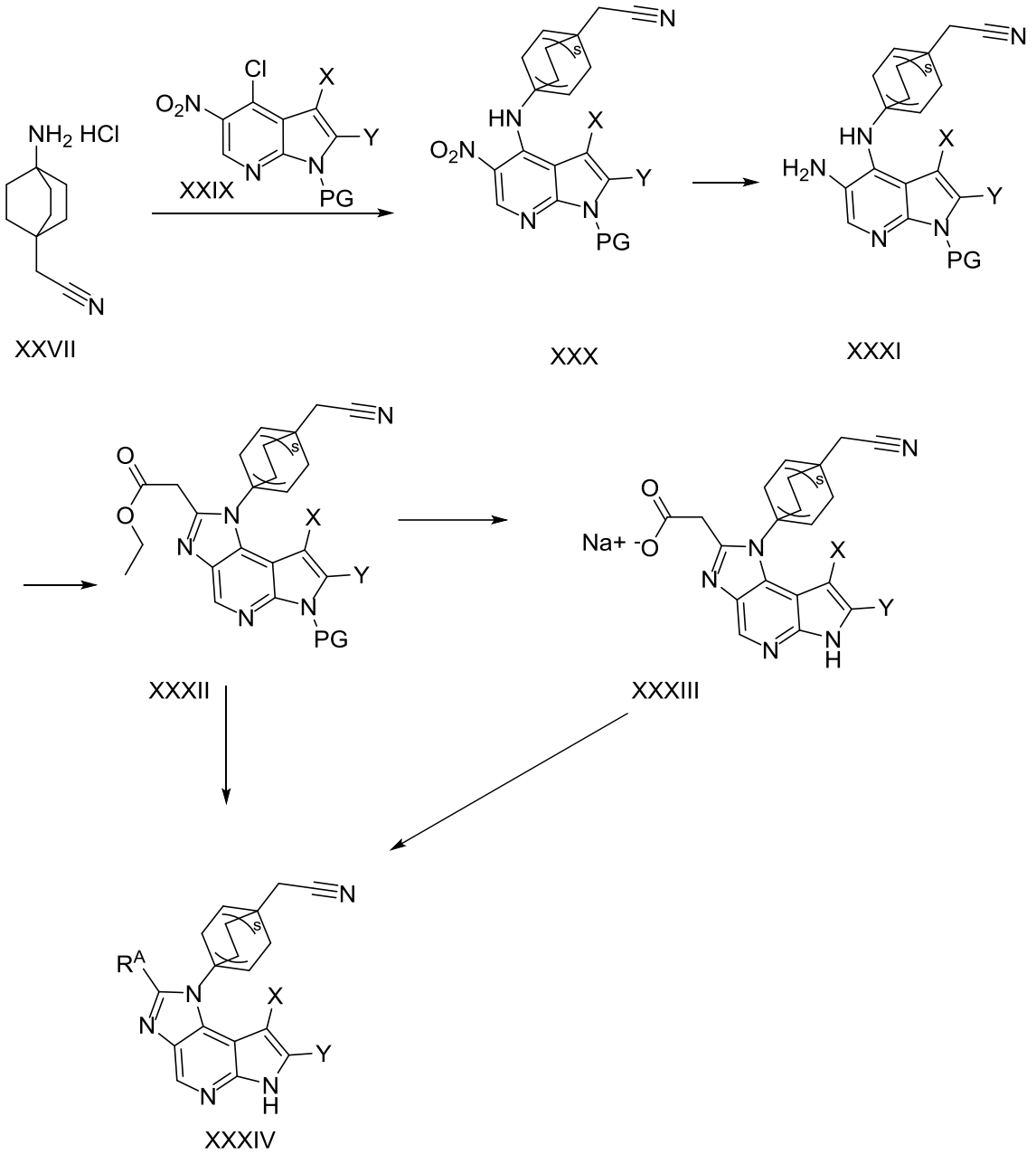
Коли сполука XX є бажаною у формі, де R^9 являє собою N–OH і R^{10} являє собою C_1–C_6 алкіл, C_2–C_3 алкіловий етер, C_3–C_{10} циклоалкіл, феніл або бензил, сполуку IV обробляють відповідним чином заміщеним хлороксіміном у розчиннику, такому як ДМФА або ДМА в присутності основи, такої як ТЕА, ДІПЕА, піридин або NMO.

Коли сполука XX є бажаною у формі, де R^9 являє собою O й R^{10} являє собою OC_1–C_6 алкіл або O–феніл, сполуку IV обробляють відповідним чином заміщеним хлорформіатом або ангідридом у розчиннику, такому як CH_2Cl_2 або ТГФ, у присутності основи, такої як ТЕА, ДІПЕА, піридин або NMO.

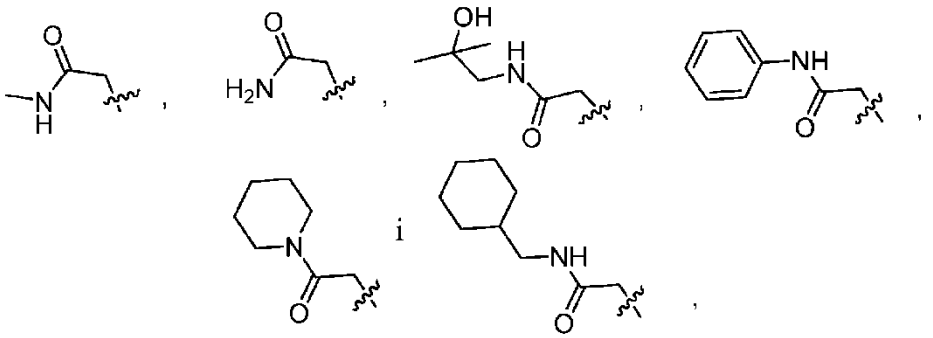
Коли сполука XX є бажаною у формі, де R^9 являє собою O й R^{10} являє собою C_1–C_6 алкіл, C_3–C_{10} циклоалкіл, феніл, бензил або 5-членний гетероарил, сполуку IV обробляють відповідним чином заміщеною карбоновою кислотою й активуючим агентом, таким як карбодіімід, таким як ДЦК або ЕДКІ, необов'язково в присутності HOBt й/або каталізатора, такого як ДМАП; сіллю галогентрисамінофосфонію, такою як PyBroP; відповідною сіллю піридинію, такою як хлорид 2-хлор-1-метилпіридинію; або іншим відповідним зв'язувальним агентом, таким як BOP, PyBOP, HBTU, HATU, 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (T3P®), у відповідному розчиннику, такому як ДХМ, ТГФ, ДМФА, необов'язково в присутності третинного аміну, такого як N-метилморфолін, діізопропілетиламін або триетиламін, за температури в діапазоні від приблизно 0 °C до кімнатної температури. Альтернативно сполуку IV обробляють відповідним чином заміщеним хлорангідридом кислоти або ангідридом кислоти. Ця реакція може протікати в розчиннику, такому як CH_2Cl_2, ТГФ або ДХМ, у присутності основи, такої як ТЕА, ДІПЕА, піридин або NMO.

Коли сполука XX є бажаною у формі, де R^9 являє собою O й R^{10} являє собою NH_2, сполуку IV обробляють KOCN [CAS № 590-28-3] у воді в присутності основи, такої як $NaHCO_3$, за температури в діапазоні від кімнатної температури до кипіння протягом періоду часу від 15 хвилин до 24 годин.

Схема 10

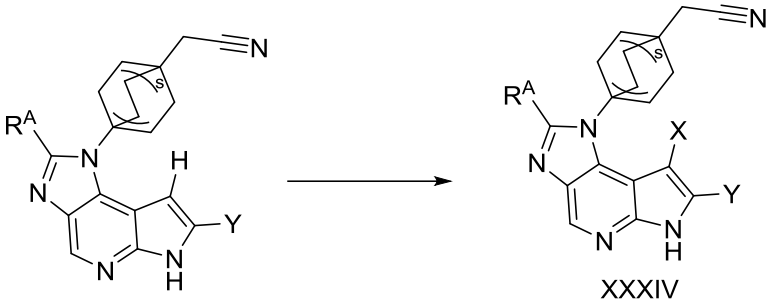


На схемі 10 проілюстровано отримання сполуки XXXIV. Сполуку XXVII перетворюють у сполуку XXX після обробки сполукою XXIX у розчиннику, такому як метанол, етанол або ізопропанол, у присутності основи, такої як TEA, ДІПЕА, піридин або NMO, за температури від кімнатної до температури кипіння й протягом періоду часу від 1 години до 24 годин. Сполука XXX перетворюється в сполуку XXXI в умовах відновлення, включаючи умови каталітичного гідрування, наприклад газ H_2 і каталітична кількість металевого каталізатора, такого як Pd або Pt, де Pd і Pt можуть становити 5-10 % Pd на вуглеці й 5-10 % Pt на вуглеці, відповідно. Це відновлення може бути проведено звичайним способом у колбі, у якій атмосфера над реакційною сумішшю є газоподібним H_2 або в якій через розчин барботують газоподібний H_2. Альтернативно реакцію може бути проведено в реакторі для безперервного процесу гідрогенізації в потоці або з використанням цинкового пилу в присутності NH_4Cl й EtOH. Інші умови реакції включають залізо в оцтовій кислоті; і дитіонат натрію в ДМСО, метанолі й воді. Сполуку XXXI перетворюють у сполуку XXXII шляхом реакції з гідрохлоридом етил 3-(етоксіміно)пропаноату (структура не показана) в розчиннику, такому як метанол, етанол або ізопропанол, за температури від кімнатної до температури кипіння розчинника протягом періоду часу від 1 години до 48 годин. Коли сполука XXXIV є бажаною у формі, де R^A являє собою $C(O)NH_2$, тоді сполуку XXXII обробляють водним NH_4OH у розчиннику, такому як ТГФ. Потім отриману сполуку піддають умовам видалення захисної групи бензолсульфонільного типу, як обговорювалося раніше. Сполуку XXXII перетворюють у сполуку XXXIII обробкою основою, наприклад NaOH або KOH, у розчиннику або суміші наступних розчинників: метанол, етанол, ізопропанол, ТГФ й ефір. Коли сполука XXXIV є бажаною у формі, де R_A являє собою:



тоді сполуку XXXIII обробляють відповідним чином заміщеним аміном (структура не показана), активуючим реагентом, наприклад карбодіімідом, таким як ДЦК або ЕДКІ, необов'язково в присутності HOBt й/або каталізатора, такого як ДМАП; сіллю галогентрисамінофосфонію, такою як BOP, PyBOP, або PyBroP; відповідною сіллю піридинію, такою як хлорид 2-хлор-1-метилпіридинію; або іншим відповідним зв'язувальним агентом, таким як HBTU, HATU, 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (T3P®). Реакції зв'язування проводять у відповідному розчиннику, такому як ДХМ, ТГФ або ДМФА, необов'язково в присутності третинного аміну, такого як N-метилморфолін, діізопропілетиламін або триетиламін, за температури в діапазоні від приблизно 0 °C до кт.

Схема 11



XXXV XXXIV

Коли сполука XXXIV є бажаною у формі, де X являє собою Cl, сполуку XXXV обробляють хлоруючим агентом, таким як 2-хлор-1,3-біс(метоксикарбоніл)гуанідин або NCS, у розчиннику, такому як CH_3CN, у присутності основи, такої як $NaHCO_3$, Cs_2CO_3. Коли сполука XXXIV є бажаною у формі, де X являє собою Br, сполуку XXXV обробляють NBS у розчиннику, такому як діоксан. Коли сполука XXXIV є бажаною у формі, де X являє собою метил, тоді сполуку XXXIV у формі, у якій X являє собою Br, обробляють 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфенілом, (2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію (II) метансульфонатом і диметілцинком у розчиннику, такому як ТГФ, за температури приблизно 75-85 °C протягом періоду часу від 15 хвилин до 3 годин.

Сполуки винаходу можуть бути перетворені в їхні відповідні солі з використанням способів, описаних у даній галузі. Наприклад, сполуку винаходу обробляють трифтороцтовою кислотою, HCl або лимонною кислотою в розчиннику, такому як Et_2O, CH_2Cl_2, ТГФ, MeOH або ізопропанол, щоб отримати відповідну сольову форму. Кристалічні форми фармацевтично прийнятних солей сполук винаходу можна отримати в кристалічній формі рекристалізацією з полярних розчинників (включаючи суміші полярних розчинників і водні суміші полярних розчинників) або з неполярних розчинників (включаючи суміші неполярних розчинників).

Наступні приклади пропонуються для подальшої ілюстрації аспектів цього винаходу й різних переважних варіантів втілення.

Для отримання сполук, описаних у прикладах нижче, і відповідних аналітичних даних дотримувались наступних експериментальних й аналітичних протоколів, якщо не вказано інше.

Якщо не вказано інше, реакційні суміші перемішували за допомогою магніту за кімнатної температури (кт). У випадках, де розчини є "висушеними", їх зазвичай сушили над висушувальним агентом, таким як Na_2SO_4 або $MgSO_4$. У випадках, де суміші, розчини та екстракти були "концентровані", їх, зазвичай, концентрували на роторному випарювачі в умовах зниженого тиску.

Тонкошарову хроматографію застосовували з використанням силікагелю Merck 60 F_{254} на пластинах 2,5 см × 7,5 см, 250 мкм або 5,0 см × 10,0 см, 250 мкм, попередньо покритих силікагелем.

Колонкову флеш-хроматографію з нормальною фазою (FCC) проводили на силікагелі (SiO_2), елюючи $MeOH/CH_2Cl_2$ (0-10 %), якщо не зазначено інше.

Мас-спектри (МС) отримували на приладі Agilent серії 1100 MSD з використанням іонізації

електророзпиленням (IEP) у режимі визначення позитивних іонів, якщо не зазначено інше. Розрахована маса (розр.) відповідає точній масі.

Високоефективну рідинну хроматографію проводили, як описано для окремих сполук. Були використані наступні колонки з блокованими кінцевими групами: Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl (розмір пор 100 Å, площа поверхні 440 $м^2$/г, вуглецеве навантаження 14,6 %), Waters Xbridge Prep OBD C_{18} (розмір пор 130 Å, площа поверхні 185 $м^2$/г, вуглецеве навантаження 18 %), Boston Green ODS (розмір пор 100 Å, площа поверхні 450 $м^2$/г, вуглецеве навантаження 21,7 %), Kromasil (розмір пор 100 Å, площа поверхні 340 $м^2$/г, вуглецеве навантаження 19 %), Agela DuraShell (розмір пор 150 Å, площа поверхні 380 $м^2$/г, вуглецеве навантаження 21 %), Xtimate C_{18}, (розмір пор 200 Å, площа поверхні 320 $м^2$/г, вуглецеве навантаження 14 %), Diamonsil (розмір пор 100 Å, площа поверхні 440 $м^2$/г, вуглецеве навантаження 17 %), Phenomenex Luna C18 (розмір пор 100 Å, площа поверхні 440 $м^2$/г, вуглецеве навантаження 19 %), Phenomenex Synergi C_{18} (розмір пор 100 Å, площа поверхні 475 $м^2$/г, вуглецеве навантаження 11-19 %) і Phenomenex Gemini (розмір пор 110 Å, площа поверхні 375 $м^2$/г, вуглецеве навантаження 14 %).

Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) отримували на спектрометрах Bruker моделі DRX. Формат наведених нижче даних ^{1}H-ЯМР: слабопольний хімічний зсув у м. ч. еталона тетраметилсилану (мультиплетність, константа зв'язування J у Гц, інтегрування).

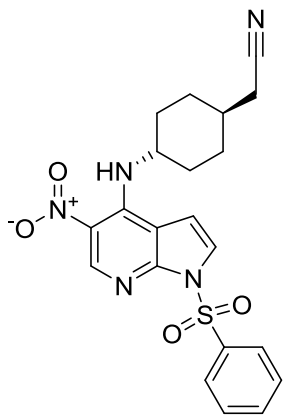
Хімічні назви отримували з використанням програмного забезпечення ChemDraw (CambridgeSoft, м. Кембридж, штат Массачусетс) або ACD/Name версія 9 (Advanced Chemistry Development, м. Торонто, Онтаріо, Канада).

Для більш короткого опису деякі з кількісних виразів, представлених у цьому документі, не визначені в поєднанні з терміном "приблизно". Очевидно, що незалежно від того, чи використовується термін "приблизно" однозначно чи ні, кожна кількість, наведена в цьому описі, означає посилання на фактично наведене значення, і вона також означає апроксимацію до такого наведеного значення, яка повинна бути обґрунтована на основі компетентності в цій галузі, включаючи еквіваленти й апроксимації, отримані з використанням експериментальних умов й/або кількісних визначень такого наведеного значення.

Кожен раз, коли вихід наведено у відсотках, такий вихід стосується маси речовини, для якої цей вихід наведено, по відношенню до максимальної кількості такої ж речовини, яка могла би бути отримана у конкретних стехіометричних умовах. Концентрації реагентів, наведені у вигляді відсотків, стосуються співвідношень маси, якщо не зазначено інше.

Синтез і визначення характеристик проміжної сполуки 1:

2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил



Стадія A: трет-бутил N-[(1r,4r)-4-(гідроксиметил)циклогексил]карбамат. До 4-горлої круглодонної колби об'ємом 20 л, яку продували і в якій підтримували інертну атмосферу азоту, поміщали (1r,4r)-4-[[(трет-бутокси)карбоніл]аміно]циклогексан-1-карбонову кислоту (1066 г, 4,38 моль, 1,00 екв.) і ТГФ (10 л). Після цього протягом 1 год. за температури -10 °C по краплях додавали BH_3-Me_2S (10 М, 660 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 3 год. за температури 15 °C. Цю реакцію проводили паралельно тричі й реакційні суміші об'єднували. Потім реакцію гасили додаванням метанолу (2 л). Отриману суміш концентрували у вакуумі. У результаті отримували трет-бутил N-[(1r,4r)-4-(гідроксиметил)циклогексил]карбамат (3000 г, 99,6 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (IEP): розрахована маса для $C_{12}H_{23}NO_3$, 229,32; отримане m/z 215,2 $[M\text{-}tBu+MeCN+H]^+$; ^{1}H-ЯМР: (300 МГц, $CDCl_3$): δ 4,40 (с, 1H), 3,45 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 3,38 (с, 1H), 2,05-2,02 (м, 2H), 1,84-1,81 (м, 2H), 1,44 (с, 11H), 1,17-1,01 (м, 4H).

Стадія B: трет-бутил N-[(1r,4r)-4-[(метансульфонілокси)метил]циклогексил]карбамат. До 4-горлої круглодонної колби об’ємом 20 л, яку продували і в якій підтримували інертну атмосферу азоту, поміщали трет-бутил N-[(1r,4r)-4-(гідроксиметил)циклогексил]карбамат (1000 г, 4,36 моль, 1,00 екв.),

дихлорметан (10 л), піридин (1380 г, 17,5 моль, 4,00 екв.). Після цього по краплях додавали MsCl (1000 г, 8,73 моль, 2,00 екв.) за температури -15 °C. Отриманий розчин перемішували протягом ночі за температури 25 °C. Цю реакцію проводили паралельно 3 рази й реакційні суміші об'єднували. Потім реакцію гасили додаванням 2 л води. Водну фазу екстрагували етилацетатом (1 × 9 л). Органічний шар відділяли й промивали з використанням 1 M HCl (3 × 10 л), $NaHCO_3$ (насичений водн. розчин) (2 × 10 л), води (1 × 10 л) і соляного розчину (1 × 10 л). Суміш сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі. У результаті отримували трет-бутил N-[(1r,4r)-4-[(метансульфонілокси)метил]циклогексил]карбамат (3300 г, 82 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: МС (IEP): розрахована маса для $C_{13}H_{25}NO_5S$, 307,15; отримане m/z 292,1, $[M-tBu+MeCN+H]^+$; ^{1}H-ЯМР: (300 МГц, $CDCl_3$): δ 4,03 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 3,38 (с, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,07–2,05 (м, 2H), 1,87-1,84 (м, 2H), 1,72-1,69 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,19-1,04 (м, 4H).

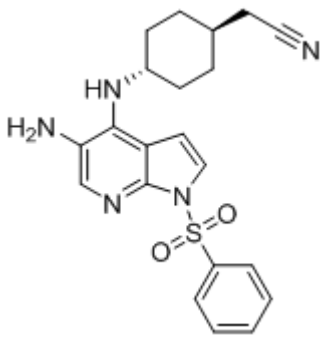
Стадія C: трет-бутил N-[(1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил]карбамат. До 4-горлої круглодонної колби об'ємом 10 л поміщали трет-бутил N-[(1r,4r)-4-[(метансульфонілокси)метил]циклогексил]карбамат (1100 г, 3,58 моль, 1,00 екв.), ДМСО (5500 мл) і NaCN (406 г, 8,29 моль, 2,30 екв.). Отриману суміш перемішували протягом 5 год. за температури 90 °C. Цю реакцію проводили паралельно 3 рази й реакційні суміші об'єднували. Потім реакцію гасили додаванням 15 л води/льоду. Тверді речовини збирали фільтрацією. Тверді речовини промивали водою (3 × 10 л). У результаті отримували трет-бутил N-[(1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил]карбамат (2480 г, 97 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (IEP): розрахована маса для $C_{13}H_{22}N_2O_2$, 238,17; отримане m/z 224 $[M-tBu+MeCN+H]^+$; ^{1}H-ЯМР: (300 МГц, $CDCl_3$): δ 4,39 (с, 1H), 3,38 (с, 1H), 2,26 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 2,08-2,04 (м, 2H), 1,92-1,88 (м, 2H), 1,67-1,61 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,26-1,06 (м, 4H).

Стадія D: 2-[(1r,4r)-4-аміноциклогексил]ацетонітрилгідрохлорид. До круглодонної колби об'ємом 10 л поміщали трет-бутил N-[(1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил]карбамат (620 г, 2,60 моль, 1,00 екв.) і 1,4-діоксан (2 л). Після цього під час перемішування за температури 10 °C по краплях додавали розчин HCl у 1,4-діоксані (5 л, 4 M). Отриманий розчин перемішували протягом ночі за температури 25 °C. Цю реакцію проводили 4 рази й реакційні суміші об'єднували. Тверді речовини збирали фільтрацією. Тверді речовини промивали 1,4-діоксаном (3 × 3 л), етилацетатом (3 × 3 л) і гексаном (3 × 3 л). У результаті отримували 2-[(1r,4r)-4-аміноциклогексил]ацетонітрилу гідрохлорид (1753 г, 96 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (IEP): розрахована маса для $C_8H_{14}N_2$, 138,12; отримане m/z 139,25 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР: (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,14 (с, 3H), 2,96-2,84 (м, 1H), 2,46 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 1,98 (д, J = 11,1 Гц, 2H), 1,79 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 1,64-1,49 (м, 1H), 1,42-1,29 (м, 2H), 1,18-–1,04 (м, 2H).

Стадія E: 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил. До круглодонної колби об'ємом 1000 мл, що містила 2-[(1r,4r)-4-аміноциклогексил]ацетонітрилу гідрохлорид (29,10 г, 166,6 ммоль), додавали ДМА (400 мл). Отриману суспензію обробляли 4-хлор-5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридином (51,53 г, 152,6 ммоль), а потім ДІПЕА (63,0 мл, 366 ммоль). Реакційну суміш поміщали в атмосферу N_2 і протягом 4 год. нагрівали за температури 80 °C. Неочищену реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й під час енергійного перемішування повільно виливали в колбу об'ємом 2 л, що містила 1,6 л води. Отриману суспензію перемішували протягом 15 хвилин за кімнатної температури, потім фільтрували й сушили протягом 16 год. у вакуумній сушильній печі в умовах нагрівання за температури 70 °C з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (63,37 г, 95 %) у вигляді жовтої твердої речовини. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{21}N_5O_4S$, 439,1; отримане m/z 440,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 9,10 (с, 1H), 8,99 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,23-8,15 (м, 2H), 7,66-7,59 (м, 2H), 7,56-7,49 (м, 2H), 6,67 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 3,95-3,79 (м, 1H), 2,38 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 2,32-2,21 (м, 2H), 2,08-1,98 (м, 2H), 1,88-1,76 (м, 1H), 1,60-1,32 (м, 4H).

Синтез і визначення характеристик проміжної сполуки 2:

2-((1r,4r)-4-((5-аміно-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил

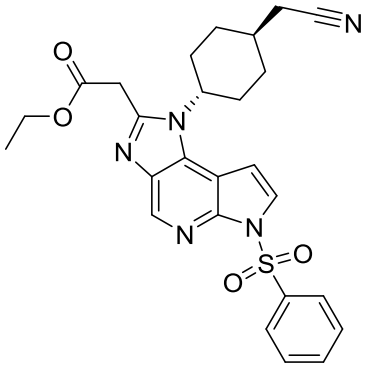


2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 1, 58,60 г, 133,3 ммоль) розчиняли в ТГФ/MeOH (1:1, 4800 мл). Суміш пропускали через реактор безперервної гідрогенізації (10 % Pd/C), такий як

Thales Nano H-Cube®, за швидкості потоку 10 мл/хв. зі 100 % воднем (атмосферний тиск, 80 °C), після цього розчин концентрували з отриманням продукту у вигляді фіолетової твердої речовини. Тверду речовину розтирали з EtOAc (400 мл), а потім знову розтирали з MeOH (200 мл), після чого фільтрували й сушили у вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (50,2 г, вихід 91,9 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,2; отримане m/z 410,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,03 (м, 2Н), 7,76 (с, 1Н), 7,51-7,43 (м, 1Н), 7,43-7,34 (м, 3Н), 6,44 (д, J = 4,2 Гц, 1Н), 4,61 (д, J = 8,5 Гц, 1Н), 3,65-3,51 (м, 1Н), 2,74 (с, 2Н), 2,26 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 2,19-2,05 (м, 2Н), 1,97-1,86 (м, 2Н), 1,76-1,59 (м, 1Н), 1,33-1,12 (м, 4Н).

Синтез і визначення характеристик проміжної сполуки 3:

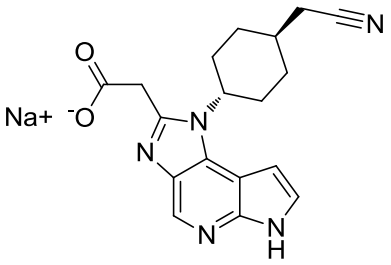
етил 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетат



До круглодонної колби об'ємом 1 л, яка містила перемішувач і 2-((1r,4r)-4-((5-аміно-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 2, 58,31 г, 142,4 ммоль), додавали етил 3-етоксі-3-імінопропаноат (60,51 г, 309,3 ммоль) з наступним додаванням EtOH (600 мл, сушили з використанням молекулярних сит 3 Å протягом 48 год.). До реакційної колби приєднували зворотний холодильник, реакційну суміш продували з використанням N_2 і нагрівали за температури 90 °C протягом 9 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й залишали стояти протягом 30 год., причому за цей час продукт кристалізувався у вигляді коричневих голок. Тверді речовини руйнували шпателем і реакційну суміш переносили до колби об'ємом 2 л. Під час енергійного перемішування повільно додавали через ділильну лійку воду (1,4 л). Після закінчення додавання води суспензію перемішували протягом 30 хвилин. Коричневі голки виділяли шляхом фільтрації, а потім сушили шляхом прокачування повітря через фільтр протягом 1 год. Продукт переносили до колби об'ємом 500 мл і обробляли EtOAc (200 мл). Додавали невелику кількість кристалів-зародків, що індукувало утворення білого твердого осаду. Суспензію перемішували протягом 30 хвилин за кімнатної температури, фільтрували, промивали з використанням EtOAc (25 мл) і сушили у вакуумі з отриманням продукту у вигляді білої твердої речовини. (48,65 г, вихід 68 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{27}N_5O_4S$, 505,2; отримане m/z 506,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,85 (с, 1Н), 8,28-8,19 (м, 2Н), 7,84 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 7,61-7,53 (м, 1Н), 7,52-7,43 (м, 2Н), 6,84 (д, J = 4,1 Гц, 1Н), 4,32 (с, 1Н), 4,20 (к, J = 7,1 Гц, 2Н), 4,09 (с, 2Н), 2,44 (д, J = 6,2 Гц, 2Н), 2,40-2,27 (м, 2Н), 2,16 (д, J = 13,3 Гц, 2Н), 2,12-1,96 (м, 3Н), 1,54-1,38 (м, 2Н), 1,27 (т, J = 7,1 Гц, 3Н).

Синтез і визначення характеристик проміжної сполуки 4:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетат натрію

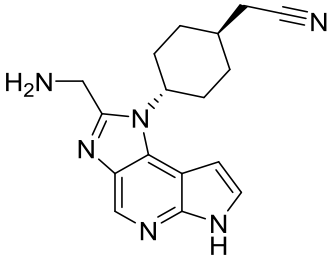


До розчину етил 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 3, 9,50 г, 18,8 ммоль) у MeOH (30 мл) і ТГФ (30 мл) додавали водний розчин гідроксиду натрію (56,4 мл, 56,4 ммоль, 1 М) і перемішували за кімнатної температури протягом 14 годин. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску за кімнатної температури з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (7 г) у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{18}H_{18}N_5NaO_2$, 359,1; отримане m/z 337,9 $[M+H-Na]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD)

δ 8,52-8,47 (м, 1H), 7,85-7,81 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 4H), 6,85-6,81 (м, 1H), 4,60-4,46 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 2,59-2,49 (м, 4H), 2,19-2,05 (м, 6H), 1,56-1,43 (м, 2H) (суміш 1:1 зазначеної в заголовку сполуки й бензолсульфонової кислоти).

Синтез і визначення характеристик проміжної сполуки 5:

2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу гідрохлорид



Стадія A: трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат і 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Розчин 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 1,50 г, 3,41 ммоль), трет-бутил (2-оксоетил)карбамату (1,47 г, 7,85 ммоль), гідросульфіту натрію (2,97 г, 17,1 ммоль), ДМСО (3 мл), метанолу (10 мл) і води (5 мл) перемішували протягом 2,5 год за температури 100 °C. Було знайдено суміш двох продуктів, трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамату й 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу.
Реакційну суміш використовували безпосередньо на наступній стадії.

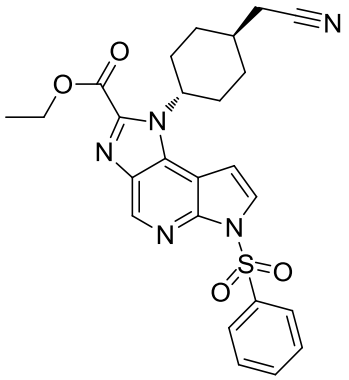
Стадія B: трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат. $(Boc)_2O$ (1,04 г, 4,78 ммоль) додавали до суміші трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазол[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамату й 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (36 мл реакційної суміші, 6,826 ммоль), Na_2CO_3 (2,17 г, 20,5 ммоль) і метанолу (50 мл) та перемішували протягом 2 годин за температури 12 °C. Реакційну суміш концентрували у вакуумі до сухого залишку й водний шар розбавляли водою (30 мл) та екстрагували етилацетатом (50 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (2,4 г, 63 % за дві стадії) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,83 (с, 1H), 8,23 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,84 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 6,83 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 5,36 (шир. с, 1H), 4,67 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,65-4,59 (м, 1H), 2,40 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,37-2,22 (м, 2H), 2,20-2,09 (м, 2H), 2,04-1,87 (м, 3H), 1,53-1,39 (м, 11H).

Стадія C: трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат. Водний KOH (4,37 мл, 13,1 ммоль) додавали до розчину, що складався з трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамату (2,40 г, 4,37 ммоль) і діоксану (25 мл) та перемішували протягом 2 годин за температури 80 °C. Реакційну суміш доводили до pH = 7-8 за допомогою 1 M HCl, і леткі розчинники видаляли у вакуумі. Водну фазу розбавляли водою (20 мл) й екстрагували етилацетатом (50 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (2 г, вихід 100 %) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{28}N_6O_2$, 408,2; отримане m/z 409,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,86 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,56-7,49 (м, 1H), 7,47 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 6,74-6,68 (м, 1H), 4,66-4,58 (м, 1H), 4,53 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,58 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,41-2,28 (м, 2H), 2,08-1,94 (м, 3H), 1,93-1,83 (м, 2H), 1,54-1,23 (м, 11H).

Стадія D: 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу гідрохлорид. HCl/діоксан (10 мл, 40 ммоль, 4 M) додавали до розчину трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамату (2,0 г, 4,9 ммоль) у CH_2Cl_2 (20 мл) за температури 0 °C і перемішували протягом 30 хвилин за температури 10 °C. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (1,7 г, вихід 100 %) у вигляді твердої речовини блідо-білого кольору, яку використовували без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{17}H_{20}ClN_6$, 308,2; отримане m/z 308,9 $[M+H]^+$, ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,53 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,86 (шир. с, 3H), 7,67 (т, J = 3,2 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,71-4,63 (м, 2H), 4,60-4,42 (м, 1H), 2,60 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,36-2,21 (м, 2H), 2,12-1,93 (м, 5H), 1,56-1,42 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик проміжної сполуки 6:

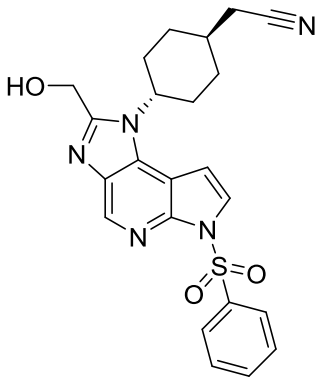
етил 1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксилат



До 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 440 мг, 1 ммоль) у ДМСО (2,5 мл) і H_2O (0,15 мл) додавали етилгліоксалат (307 мг, 3 ммоль) з наступним додаванням гідросульфіту натрію (523 мг, 3 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за температури 100 °C протягом 15 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали H_2O (20 мл). Отримували тверді речовини й збирали їх фільтруванням. Тверді речовини очищали колонковою флеш-хроматографією (10 % ацетон/CH_2Cl_2) з утворенням етил 1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксилату (410 мг, 83 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{25}N_5O_4S$, 491,16; отримане m/z 492,2 $[M+H]^+$, ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02-8,85 (м, 1H), 8,21-8,08 (м, 2H), 7,90-7,77 (м, 1H), 7,55-7,46 (м, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 6,93-6,79 (м, 1H), 5,58-5,25 (м, 1H), 4,50-4,02 (м, 2H), 2,41-2,34 (м, 3H), 2,10 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 2,02-1,95 (м, 2H), 1,48-1,37 (м, 2H), 1,29-1,14 (м, 5H).

Синтез і визначення характеристик проміжної сполуки 7:

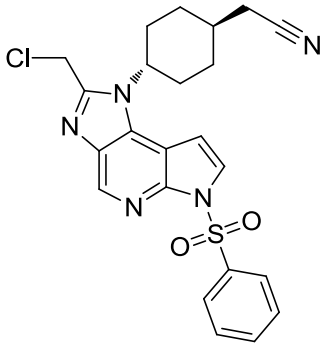
2-((1r,4r)-4-(2-(гідроксиметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Розчин 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 900 мг, 2,05 ммоль), 1,4-діоксан-2,5-діолу (400 мг, 3,33 ммоль) і гідросульфіту натрію (1,05 г, 5,12 ммоль) у ДМСО (6 мл), MeOH (20 мл) і дистильованій воді (4 мл) у пробірці під тиском нагрівали за температури 100 °C протягом 12 год. Реакційну суміш фільтрували, а тверду речовину білого кольору промивали водою, MeOH й EtOAc і сушили з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (654 мг, 71 %). Фільтрат концентрували й додавали воду з утворенням осаду світло-коричневого кольору. Тверду речовину світло-коричневого кольору, що випала в осад, відфільтровували, промивали водою й EtOAc і сушили над безводним $MgSO_4$ з утворенням 150 мг твердої речовини світло-коричневого кольору. Фільтрат від промивання осаду світло-коричневого кольору екстрагували EtOAc (3 рази) з утворенням екстрактів A. Екстракти A промивали водою з утворенням водного шару A. Водний шар A знову екстрагували EtOAc (2 рази) з утворенням екстрактів B. Екстракти B сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку з утворенням 50 мг олії, яку об'єднували з вищевказаною твердою речовиною коричневого кольору з утворенням другої порції зазначеної в заголовку сполуки (200 мг, вихід 22 %), яку використовували як є в наступній реакції без подальшого очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{23}N_5O_3S$ 449,15; отримане m/z 450,1 $[M+H]^+$, ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,85 (с, 1H), 8,26-8,22 (м, 2H), 7,85 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,53-7,46 (м, 2H), 6,83 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,55 (шир. с, 1H), 2,44 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,32 (шир. с, 2H), 2,17 (д, J=13,6 Гц, 2H), 2,13–1,97 (м, 3H), 1,53-1,43 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик проміжної сполуки 8:

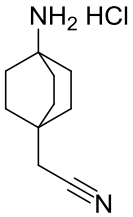
2-((1r,4r)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил ацетонітрил



Розчин 2-((1r,4r)-4-((5-аміно-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 2, 818 мг, 2,00 ммоль) і 2-хлор-1,1,1-триетоксіетану (786 мг, 4,00 ммоль) в оцтовій кислоті (5 мл) в колбі об'ємом 50 мл опускали в баню за температури 125 °C і нагрівали протягом 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли CH_2Cl_2 (200 мл) і перемішували над насиченим бікарбонатом натрію до припинення утворення бульбашок. Органічний шар збирали й промивали водою, соляним розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (800 мг, вихід 85 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{22}ClN_5O_2S$, 467,12; отримане m/z 468,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,72 (с, 1H), 8,13 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,99 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,73-7,65 (м, 1H), 7,63-7,55 (м, 2H), 7,14 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,65-4,53 (м, 1H), 2,57 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,27-2,12 (м, 2H), 2,11-1,88 (м, 5H), 1,49-1,35 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик проміжної сполуки 9:

2-(4-амінобіцикло[2.2.2]октан-1-іл)ацетонітрилу гідрохлорид.



Стадія A: трет-бутил (4-(гідроксиметил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)карбамат. До розчину 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)біцикло[2.2.2]октан-1-карбонової кислоти (3,0 г, 11 ммоль) і безводного ТГФ (5 мл) за температури 0 °C додавали по краплях комплекс боран-тетрагідрофурану (22,3 мл, 22,3 ммоль, 1 М). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин, потім повільно гасили H_2O (10 мл) й екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином (35 мл), сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували, концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску й очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: петролейний етер: етилацетат = 1:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,8 г, 98 %) у вигляді безбарвної липкої олії. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,27 (шир. с, 1H), 4,28 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 2,97 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 1,74-1,59 (м, 6H), 1,42-1,25 (м, 15H).

Стадія B: (4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)метил метансульфонат. Метансульфонілхлорид (3,5 мл, 44 ммоль) по краплях додавали до розчину трет-бутил (4-(гідроксиметил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)карбамату (2,8 г, 11 ммоль), піридину (3,5 мл, 44 ммоль) і безводного метиленхлориду (20 мл) за температури 0 °C. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 5 годин, потім розбавляли метиленхлоридом (100 мл) і гасили H_2O (50 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали соляним розчином (25 мл), сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували, концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску й очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: петролейний етер: етилацетат = від 5:1 до 1:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,95 г, 84 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

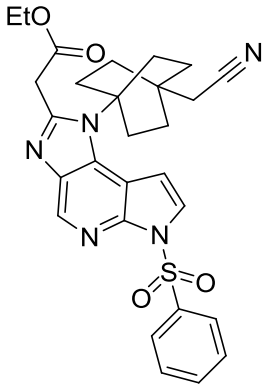
Стадія C: трет-бутил (4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)карбамат. Розчин (4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)метилметансульфонату (2,95 г, 8,85 ммоль) і ДМСО (25 мл) додавали до суспензії ціаніду натрію (1,30 г, 26,5 ммоль) і ДМСО (5 мл). Суміш нагрівали за температури 100 °C протягом ночі, потім розбавляли H_2O (80 мл) й екстрагували етилацетатом (60 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску. Залишок розтирали з МТБЕ (10 мл) і тверду речовину білого кольору відфільтровували й сушили в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,7 г, 73 %). Фільтрат концентрували й очищали

колонковою флеш-хроматографією (елюент: петролейний етер: етилацетат = 10:1) з отриманням другої порції зазначеної в заголовку сполуки (500 мг, 21 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,39 (шир. с, 1H), 2,32 (с, 2H), 1,78-1,68 (м, 6H), 1,54-1,44 (м, 6H), 1,35 (с, 9H)

Стадія D: 2-(4-амінобіцикло[2.2.2]октан-1-іл)ацетонітрилу гідрохлорид. Суспензію трет-бутил (4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)карбамату (2,2 г, 8,3 ммоль) й етилацетату (10 мл) за температури 0 °C обробляли HCl в етилацетаті (20 мл, 80 ммоль, 4,0 М). Після додавання розчину HCl суспензія перетворювалася в прозорий розчин. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 годин, потім концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску. Залишок розтирали з МТБЕ (10 мл) і тверду речовину фільтрували, промивали МТБЕ (3 мл × 2) і сушили в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,55 г, 93 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{10}H_{16}N_2$ 164,13; отримане m/z 165,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,11 (шир. с, 3H), 2,40 (с, 2H), 1,78-1,67 (м, 6H), 1,62–1,51 (м, 6H).

Синтез і визначення характеристик проміжної сполуки 10:

етил 2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетат



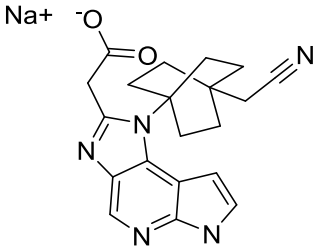
Стадія A: 2-(4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)ацетонітрил. Суміш 4-хлор-5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридину (500 мг, 1,48 ммоль), гідрохлориду 2-(4-амінобіцикло[2.2.2]октан-1-іл)ацетонітрилу (проміжна сполука 9, 357 мг, 1,77 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (574 мг, 4,4 ммоль) і пропан-2-олу (20 мл) перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури суспензію виділяли фільтруванням. Осад на фільтрі промивали пропан-2-олом (5 мл) і сушили в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (450 мг, 65 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{23}N_5O_4S$, 465,2; отримане m/z 466,1 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-(4-((5-аміно-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)ацетонітрил. Цинковий пил (279 мг, 4,29 ммоль) додавали в круглодонну колбу об'ємом 50 мл, що містила суміш 2-(4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b])піридин-4-іл)аміно)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)ацетонітрилу (200 мг, 0,430 ммоль), насич. NH_4Cl (0,6 мл) й EtOH (20 мл). Після перемішування за кімнатної температури протягом 16 годин суміш концентрували в умовах зниженого тиску й розбавляли етилацетатом (20 мл). Суспензію фільтрували через шар Celite® і промивали етилацетатом (5 мл). Фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (160 мг, 85,5 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку використовували на наступній стадії без очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{25}N_5O_2S$, 435,15; отримане m/z 436,1 $[M+H]^+$.

Стадія C: етил 2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетат. Суміш 2-(4-((5-аміно-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)ацетонітрилу (160 мг, 0,36 ммоль), етил 3-(етоксіміно)пропаноату гідрохлориду (180 мг, 0,918 ммоль) й EtOH (25 мл) перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури EtOH видаляли при зниженому тиску, і залишок очищали препаративною ТШХ (елюент: етилацетат) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (120 мг, 61 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{28}H_{29}N_5O_4S$, 531,19; отримане m/z 532,0 $[M+H]^+$.

Синтез і визначення характеристик проміжної сполуки 11:

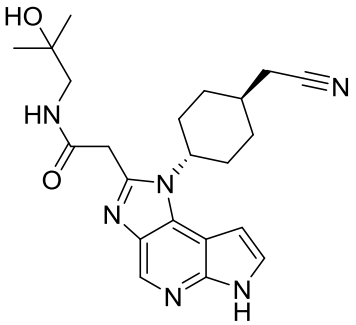
натрій 2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетат



Водний розчин 1 N NaOH (2,8 мл, 2,8 ммоль) додавали до розчину етил 2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 10, 500 мг, 0,941 ммоль), MeOH (5 мл) і ТГФ (5 мл). Після перемішування за кімнатної температури протягом 24 годин суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (600 мг) у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку використовували на наступній стадії без очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{20}N_5NaO_2$, 385,1; отримане m/z 364,0 (мінус Na) $[M+H]^+$.

Синтез і визначення характеристик прикладу 1:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід



(Пр. 1)

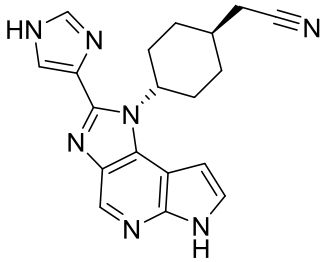
Стадія А: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід. Для забезпечення сухого вихідного матеріалу етил 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетат (проміжна сполука 3) нагрівали перед реакцією у вакуумі за температури 50 °C протягом 18 год. У колбі об'ємом 1 л суспендували етил 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетат (проміжна сполука 3, 52,585 г, 104,01 ммоль) у ДМА (50 мл). Додавали 1-аміно-2-метилпропан-2-ол (50 мл) і нагрівали реакційну суміш до температури 110 °C протягом 45 хвилин, а потім до температури 125 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й розводили з використанням EtOAc (800 мл). Органічний шар екстрагували тричі розчином води/соляного розчину, де розчин складався з 1 л води та 50 мл соляного розчину. Водні шари піддавали зворотній екстракції з використанням EtOAc (2 × 600 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним $MgSO_4$, концентрували до сухого залишку, а потім сушили протягом 3 діб у вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (65,9 г, вихід 98 %) у вигляді жовтої піни. Продукт переносили на наступну стадію без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{28}H_{32}N_6O_4S$, 548,22; отримане m/z 549,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,76 (с, 1H), 8,26-8,19 (м, 2H), 7,84 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,50-7,44 (м, 2H), 6,84 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 4,76-4,61 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,45 (с, 1H), 3,27 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 2,41 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 2,38-2,25 (м, 2H), 2,23-2,12 (м, 2H), 2,09-1,94 (м, 4H), 1,48 (кд, J = 13,6, 4,0 Гц, 2H), 1,21 (с, 6H).

Стадія В: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід. До колби об'ємом 1 л, що містила перемішувач, додавали 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід (65,90 г, 102,1 ммоль). Додавали 1,4-діоксан (300 мл), а потім водний розчин KOH (3 M, 150 мл). Реакційну суміш нагрівали за температури 80 °C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й зменшували об'єм розчинника до приблизно 200 мл на роторному випарювачі. Залишок обробляли розчином води/соляного розчину (100 мл/100 мл), потім екстрагували з використанням 10 % MeOH у CH_2Cl_2 (2 × 1 л). Органічні шари об'єднували, сушили над безводним $MgSO_4$ і концентрували до сухого залишку з отриманням жовтої твердої речовини. Тверду речовину суспендували в CH_2Cl_2 (200 мл), енергійно перемішували протягом 30 хвилин, а потім збирали шляхом фільтрації. Тверду речовину промивали з використанням CH_2Cl_2 (100 мл), сушили шляхом прокачування повітря через фільтр, а потім додатково сушили у вакуумі за кімнатної температури протягом 16 год. з отриманням зазначеної в

заголовку сполуки (41,59 г, вихід 89 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{28}N_6O_2$, 408,23; отримане m/z 409,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,85 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,21-8,10 (м, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 6,74-6,65 (м, 1H), 4,53-4,42 (м, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,08 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,58 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 2,41-2,28 (м, 2H), 2,09-1,92 (м, 5H), 1,42-1,31 (м, 2H), 1,09 (с, 6H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 2:

2-((1r,4r)-4-(2-(1H-імідазол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



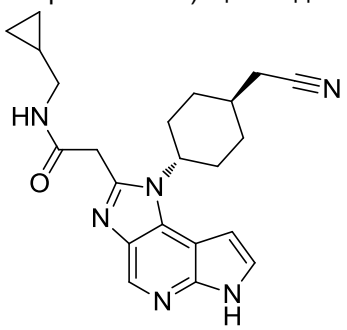
(Пр. 2)

Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(1H-імідазол-4-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До круглодонної колби об'ємом 1 л, яка містила магнітний перемішувач, додавали 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 1, 23,3 г, 53,0 ммоль) з наступним додаванням ДМСО (200 мл) і метанолу (200 мл). Додавали 1H-імідазол-4-карбальдегід (8,56 г, 89,1 ммоль) у вигляді твердої речовини з наступним додаванням гідросульфіту натрію (32,7 г, 188 ммоль) у вигляді розчину у воді (100 мл). Реакційна посудина була обладнана зворотним холодильником, і її нагрівали до температури 90 °C у нагрівальному блоці протягом 15 год. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й додавали під час перемішування до колби, що містила воду (2000 мл), що призводило до утворення білого осаду. Суміш перемішували протягом 30 хвилин і збирали тверді речовини фільтрацією. Тверді речовини сушили шляхом прокачування повітря через фільтр протягом 6 год., а потім додатково сушили у вакуумній сушильній печі шляхом нагрівання за температури 60 °C протягом 3 діб з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (22,7 г, вихід 88 %) у вигляді жовтої твердої речовини. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{23}N_7O_2S$, 485,16; отримане m/z 486,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,74 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,20-8,11 (м, 2H), 8,04-7,96 (м, 2H), 7,76-7,68 (м, 1H), 7,68-7,60 (м, 2H), 7,19 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 2,58 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,38-2,24 (м, 2H), 2,07 (с, 1H), 1,98 (д, J = 10,8 Гц, 5H), 1,35 (к, J = 12,3 Гц, 2H).

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(1H-імідазол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням умов, аналогічних описаним у прикладі 1 стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-(1H-імідазол-4-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (222 мг, 0,46 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду й очищали залишок колонковою флеш-хроматографією (0-15 % 2 N NH_3-MeOH/EA) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (97 мг, вхід 69 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{19}H_{19}N_7$, 345,17; отримане m/z 346,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,61 (с, 1H), 11,86 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,92 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,48 (t, J = 3,0 Гц, 1H), 6,76 (дд, J = 3,5, 1,8 Гц, 1H), 5,85 (с, 1H), 2,60 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,57–2,41 (м, 2H), 2,14–1,88 (м, 5H), 1,45–1,27 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 3:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(циклопропілметил)ацетамід



(Пр. 3)

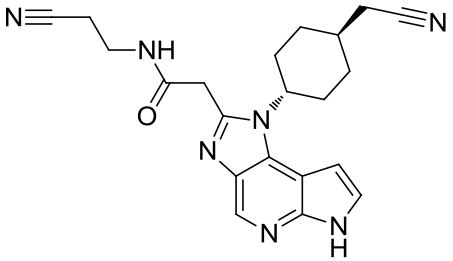
Стадія A: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(циклопропілметил)ацетамід. Суміш етил 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 3, 555 мг, 1,06 ммоль) і циклопропілметиламіну (1,87 мл, 21,1 ммоль) нагрівали протягом 1 год. у мікрохвильовому реакторі за температури 125 °C. Залишок обробляли

водою, а потім екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, пропускали через шар силікагелю й концентрували до сухого залишку з використанням роторного випарювача з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (642 мг). МС (IEP): розрахована маса для $C_{28}H_{30}N_6O_3S$, 530,21; отримане m/z 531,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,64 (с, 1Н), 8,19-8,11 (м, 2Н), 7,95 (д, J = 4,1 Гц, 1Н), 7,66-7,57 (м, 1Н), 7,57-7,48 (м, 2Н), 7,11 (д, J = 4,1 Гц, 1Н), 4,53 (с, 1Н), 4,08 (с, 2Н), 3,07 (д, J = 7,1 Гц, 2Н), 2,53 (д, J = 5,9 Гц, 2Н), 2,45-2,30 (м, 2Н), 2,14-2,03 (м, 5Н), 1,55-1,42 (м, 2Н), 1,02-0,94 (м, 1Н), 0,54-0,47 (м, 2Н), 0,24-0,18 (м, 2Н).

Стадія В: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(циклопропілметил)ацетамід. До суміші 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(циклопропілметил)ацетаміду (560 мг, 1,05 ммоль) у 1,4-діоксані (4,22 мл) додавали 3 N KOH (2,81 мл). Суміш нагрівали за температури 80 °С протягом 1 год., а потім очищали основною РХВТ з колонкою Xbridge Prep OBD C_{18} 50 мм × 100 мм, 5 мкм (елюент 0-100 % водн. розчин NH_4OH/АЦН (10 хв.)) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (187 мг, вихід 46 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{26}N_6O$, 390,22; отримане m/z 391,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,57 (с, 1Н), 7,50 (д, J = 3,5 Гц, 1Н), 6,86 (д, J = 3,5 Гц, 1Н), 4,57 (с, 1Н), 4,11 (с, 2Н), 3,13 (д, J = 7,0 Гц, 2Н), 2,67-2,52 (м, 4Н), 2,20-2,03 (м, 5Н), 1,58-1,44 (м, 2Н), 1,12-0,97 (м, 1Н), 0,60-0,48 (м, 2Н), 0,31-0,22 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 4:

N-(2-ціаноетил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід

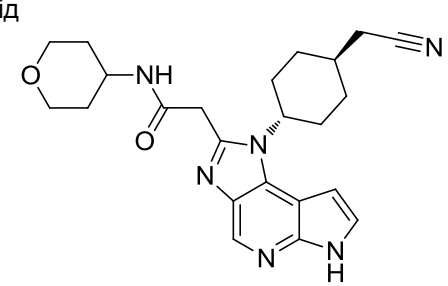


(Пр. 4)

До розчину 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату натрію (проміжна сполука 4, 400 мг, 1,11 ммоль) і 3-амінопропаннітрилу (320 мг, 2,24 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали PyBOP (870 мг, 1,67 ммоль) і ДІПЕА (0,60 мл, 3,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 40 год. Після видалення ДМФА in vacuo залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з використанням 50-100 % етилацетату в гептані. Зібрані фракції концентрували in vacuo до невеликого об'єму, відфільтровували білу тверду речовину, що випала в осад, промивали з використанням 10 % MeOH у CH_2Cl_2 і сушили з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (75 мг, вихід 17 %). Фільтрат концентрували до сухого залишку й очищали обернено-фазовою РХВТ з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 мм × 30 мм (елюент 10-90 % CH_3CN у воді, 0,1 % ТФК) з отриманням прозорої олії. Цей матеріал розчиняли в 10 % MeOH у CH_2Cl_2, для видалення ТФК пропускали через три 500 мг колонки з карбонатом SILICYCLE SPE-R66030B-03P (картридж SiliaBond для твердофазної екстракції для видалення кислоти) і елюювали з використанням 10 % MeOH у CH_2Cl_2 з отриманням додаткової фракції зазначеної в заголовку сполуки (88 мг, вихід 20 %). Дві фракції об'єднували з отриманням кінцевого продукту (163 мг, вихід 37 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,20; отримане m/z 390,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,53 (с, 1Н), 7,48 (д, J = 3,0 Гц, 1Н), 6,84 (д, J = 3,5 Гц, 1Н), 4,51 (шир. с, 1Н), 4,12 (с, 2Н), 3,50 (т, J = 6,6 Гц, 2Н), 2,71 (т, J = 6,6 Гц, 2Н), 2,45-2,63 (м, 4Н), 2,03-2,19 (м, 5Н), 1,44-1,57 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 5:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)ацетамід

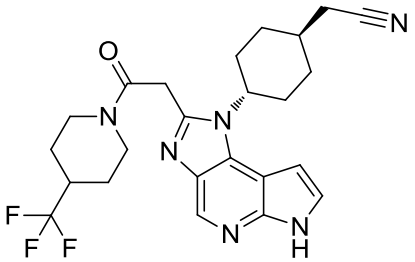


Суміш етил 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 3, 309 мг, 0,61 ммоль) і 4-амінотетрагідропірану (195 мг, 1,93 ммоль) у 1,4-діоксані (0,5 мл) нагрівали протягом 1 год. у мікрохвильовому реакторі за

температури 180 °C. Після цього реакційну суміш розводили 1,4-діоксаном (1,5 мл), обробляли водним розчином 3 N KOH (2 мл) і нагрівали за температури 80 °C протягом 1,5 год. Після цього залишок обробляли водою (10 мл) та екстрагували з використанням CH_2Cl_2 (3 × 50 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над $MgSO_4$ й концентрували у вакуумі. Неочищений матеріал очищали з використанням колонкової флеш-хроматографії (5-10 % MeOH/CH_2Cl_2) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (146 мг, вихід 57 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{28}N_6O_2$, 420,23; отримане m/z 421,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,84 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,36 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,46 (т, J = 3,0 Гц, 1H), 6,73-6,67 (м, 1H), 4,54-4,41 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,86-3,81 (м, 2H), 3,81-3,74 (м, 1H), 3,40-3,34 (м, 2H), 2,60 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,41-2,29 (м, 2H), 2,10-2,01 (м, 1H), 2,00-1,93 (м, 4H), 1,77-1,70 (м, 2H), 1,49-1,33 (м, 4H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 6:

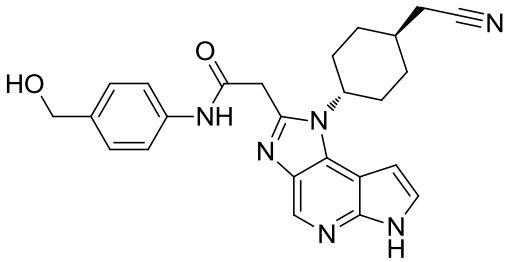
2-((1r,4r)-4-(2-(2-оксо-2-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)етил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг, 0,557 ммоль), 4-(трифторметил)піперидину (85,0 мг, 0,557 ммоль), ДІПЕА (144 мг, 1,11 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували за температури 0 °C протягом 1 год. Потім додавали PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили 10 мл води й очищали препаративною ВЕРХ з використанням колонки Boston Green ODS 150 мм × 30 мм, 5 мкм (елюент: вода (0,05 % HCl)-АЦН від 18 % до 48 % об./об.) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (81 мг, вихід 30 %) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{27}F_3N_6O$, 472,2; отримане m/z 473,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,69 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 6,99-6,96 (м, 1H), 4,77-4,63 (м, 2H), 4,50-4,43 (м, 1H), 4,17-4,10 (м, 1H), 3,29-3,20 (м, 1H), 2,77-2,66 (м, 2H), 2,58 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,53-2,47 (м, 4H) 2,13-1,85 (м, 6H), 1,66-1,53 (м, 1H), 1,45-1,22 (м, 3H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 7:

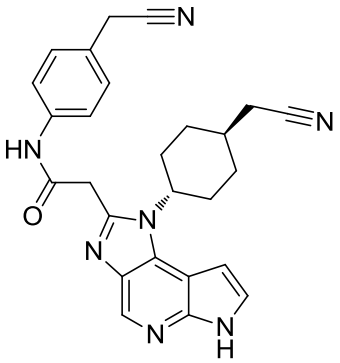
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(гідроксиметил)феніл)ацетамід



Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 300 мг, 0,835 ммоль), (4-амінофеніл)метанолу гідрохлориду (133 мг, 0,835 ммоль), ДІПЕА (216 мг, 1,67 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували за температури 0 °C протягом 1 год. Додавали PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) і перемішували за кт протягом ночі. Суміш гасили 10 мл води й очищали препаративною ВЕРХ C_{18} з використанням Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм × 30 мм, колонка 5 мкм (елюент: вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-MeOH від 44 % до 55 % об./об.) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (43 мг, вихід 11 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{26}N_6O_2$, 442,2; отримане m/z 443,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,86 (шир. с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,55 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,26 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,75-6,71 (м, 1H), 5,15-5,08 (м, 1H), 4,65-4,54 (м, 1H), 4,46-4,41 (м, 2H), 4,24 (с, 2H), 2,58 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,45-2,30 (м, 2H), 2,11-1,93 (м, 5H), 1,48-1,33 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 8:

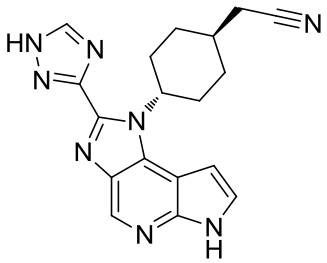
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(ціанометил)феніл)ацетамід



Суміш натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг, 0,557 ммоль), гідрохлориду 2-(4-амінофеніл)ацетонітрилу (93,8 мг, 0,557 ммоль), ДІПЕА (144 мг, 1,11 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували за температури 0 °C протягом 1 год. Додавали PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили 10 мл води й очищали препаративною ВЕРХ з використанням колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-АЦН від 27 % до 37 % об./об.), а потім препаративною ТШХ (CH_2Cl_2: MeOH = 10:1) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (12 мг, вихід 4 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{25}N_7O$, 451,2; отримане m/z 452,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,55 (с, 1Н), 7,62 (д, J = 8,8 Гц, 2Н), 7,49 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 7,33 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 6,86 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 4,68-4,54 (м, 2Н), 4,31-4,25 (м, 1Н), 3,86 (с, 2Н), 2,67-2,49 (м, 4Н), 2,20-2,05 (м, 5Н), 1,55-1,41 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 9:

2-((1r,4r)-4-(2-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил

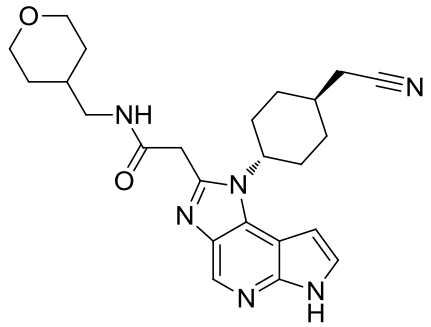


Стадія А: 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До 20 мл флакону для мікрохвильового реактора додавали 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 1, 152 мг, 0,346 ммоль) й 1Н-піразол-3-карбальдегід (74 мг, 0,762 ммоль) у вигляді твердих речовин. Додавали ДМСО (1,7 мл), MeOH (1,7 мл) і дистильовану воду (0,9 мл) з утворенням суміші жовтого кольору. Додавали гідросульфіт натрію (183 мг, 1,05 ммоль) у вигляді твердої речовини й флакон герметизували. Флакон поміщали до попередньо нагрітого до температури 100 °C нагрівального блока й нагрівали протягом 3 год. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й додавали до флакону, що містив 50 мл води при перемішуванні, що призвело до утворення осаду білого кольору. Суміш перемішували протягом 30 хвилин і збирали тверді речовини фільтрацією. Тверді речовини утримували велику кількість води, тому їх спочатку сушили, пропускаючи повітря через фільтр протягом 6 год., а потім додатково сушили у вакуумній печі, нагріваючи за температури 60 °C, з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (154 мг, вихід 91 %), яка була використана на наступній стадії без подальшого очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{22}N_8O_2S$, 486,16; отримане m/z 487,2 $[M+H]^+$.

Стадія В: 2-((1r,4r)-4-(2-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До 10 мл флакону для мікрохвильового реактора додавали 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил (154 мг, 0,317 ммоль) у вигляді твердої речовини з подальшим додаванням діоксану (2 мл) і KOH (водного) (1,5 мл, 3 М, 4,5 ммоль). Флакон герметизували й нагрівали до температури 80 °C з використанням теплового блока протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й очищали основною РХВТ з використанням колонки Waters Xbridge C_{18} OBD 50 мм × 100 мм, 5 мкм (елюент 0-100 % водн. NH_4OH/АЦН (10 хв.) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (18 мг, вихід 16 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{18}H_{18}N_8$, 346,17; отримане m/z 347,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,04 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 7,54 (т, J = 3,0 Гц, 1Н), 6,88-6,74 (м, 1Н), 5,68 (с, 1Н), 2,60 (д, J = 6,1 Гц, 2Н), 2,49-2,41 (м, 2Н), 2,13-1,91 (м, 6Н), 1,43-1,29 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 10:

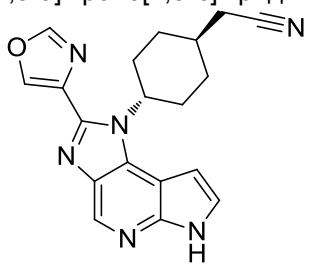
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)ацетамід



До флакону для мікрохвильового реактора додавали етил 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетат (проміжна сполука 3, 300 мг, 0,593 ммоль) і 4-амінометилтетрагідропіран (683 мг, 5,93 ммоль). Отриманий розчин перемішували за температури 125 °C протягом 1 год. Після цього додавали діоксан (2,37 мл) і KOH (3 M у воді, 1,58 мл, 4,75 ммоль), перемішували реакційну суміш у мікрохвильовому реакторі за температури 80 °C протягом 1 год. Реакційну суміш очищали на основній РХВТ з використанням колонки Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм × 30 мм, 5 мкм (елюент 0-100 % вода (0,5 % NH_4OH)/АЦН (10 хв.)) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (97 мг, вихід 38 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{30}N_6O_2$, 434,24; отримане m/z 435,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,43 (с, 1H), 7,38 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,43 (с, 1H), 4,03-3,96 (м, 2H), 3,89-3,79 (м, 2H), 3,34-3,25 (м, 2H), 3,04 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,54-2,38 (м, 4H), 2,08-1,96 (м, 5H), 1,74-1,63 (м, 1H), 1,59-1,54 (м, 2H), 1,46-1,33 (м, 2H), 1,25-1,14 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 11:

2-((1r,4r)-4-(2-(оксазол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



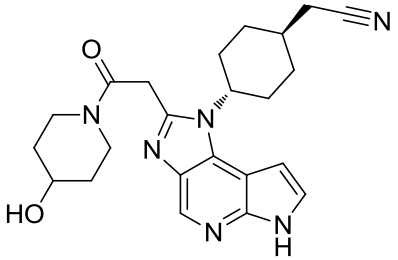
Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(оксазол-4-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До 20 мл флакону для мікрохвильового реактора додавали 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 1, 190 мг, 0,432 ммоль) й оксазол-4-карбальдегід (94 мг, 0,968 ммоль) у вигляді твердих речовин. Додавали ДМСО (2 мл), МеОН (2 мл) і дистильовану воду (0,9 мл) з утворенням суміші жовтого кольору. Потім додавали гідросульфіт натрію (184 мг, 1,06 ммоль) у вигляді твердої речовини й флакон герметизували. Флакон поміщали до попередньо нагрітого до температурі 100 °C нагрівального блока. За ходом реакції стежили за допомогою ЯМР, і коли вся проміжна сполука 1 була витрачена, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й додавали до флакону, що містив 50 мл води при перемішуванні, що призвело до утворення осаду білого кольору. Суміш перемішували протягом 30 хвилин і збирали тверді речовини фільтрацією. Тверді речовини утримували велику кількість води, тому їх спочатку сушили, пропускаючи повітря через фільтр протягом 6 год., а потім додатково сушили у вакуумній печі, нагріваючи за температури 60 °C, з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (178 мг, вихід 84 %) у вигляді твердої аморфної речовини жовтувато-коричневого кольору, яка була використана на наступній стадії без подальшого очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{22}N_6O_3S$, 486,15; отримане m/z 486,9 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(оксазол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням умов, аналогічних описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-(оксазол-4-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (178 мг, 0,37 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил))-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду й очищали основною РХВТ з використанням колонки Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 50 мм × 100 мм, 5 мкм (елюент 0-100 % водн. NH_4OH/АЦН (10 хв.)) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (38 мг, вихід 30 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{19}H_{18}N_6O$, 346,15; отримане m/z 346,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ

11,99 (с, 1H), 8,83 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,70 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,52 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 5,33-5,17 (м, 1H), 2,58 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 2,50-2,40 (м, 2H), 2,11-1,91 (м, 5H), 1,35 (тт, J = 13,7, 7,2 Гц, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 12:

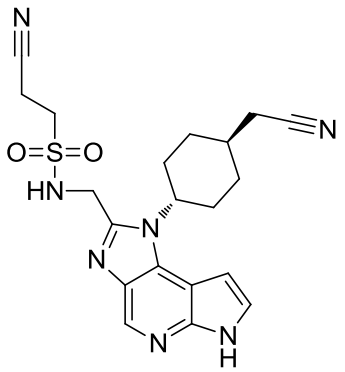
2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Суміш натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг, 0,557 ммоль), піперидин-4-олу (56 мг, 0,557 ммоль), ДІПЕА (144 мг, 1,11 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували за температури 0 °C протягом 1 год. Додавали PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш гасили 10 мл води, екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 10 мл) й концентрували в умовах зниженого тиску. Отриманий залишок очищали препаративною кислотною РХВТ (Gemini 150 × 25 5 мкм (елюент: вода (0,05 % HCl)-АЦН від 0 % до 33 % об./об.). і потім препаративною основною РХВТ з використанням колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-АЦН від 5 % до 35 % об./об.) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (21 мг, вихід 9 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{28}N_6O_2$, 420,23; отримане m/z 421,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,85 (шир. с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 6,70 (шир. с, 1H), 4,76 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 4,44-4,32 (м, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,95-3,83 (м, 2H), 3,76-3,66 (м, 1H), 3,11-3,02 (м, 1H), 2,58 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,41-2,26 (м, 2H), 2,09-1,89 (м, 5H), 1,79-1,65 (м, 2H), 1,42-1,18 (м, 4H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 13:

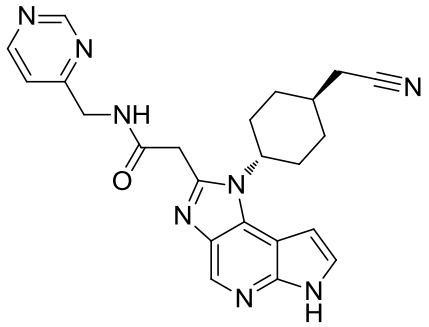
2-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)етансульфонамід



2-Ціаноетансульфонілхлорид (133 мг, 0,435 ммоль, чистота 50 %) по краплях додавали до розчину 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 150 мг, 0,435 ммоль), триетиламіну (0,30 мл, 2,2 ммоль) і CH_2Cl_2 (5 мл) і перемішували протягом 30 хвилин за температури 15 °C. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промивали водою (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Agela DuraShell 150 мм×25 мм, 5 мкм (елюент: від 16 % до 46 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 10 мМ NH_4HCO_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (30 мг, вихід 16 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{23}N_7O_2S$, 425,16; отримане m/z 426,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,76 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,01 (шир. с, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,51-4,36 (м, 1H), 3,47 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 3,07 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,41 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,36-2,20 (м, 2H), 2,20-2,09 (м, 2H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,89-1,73 (м, 2H), 1,52-1,38 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 14:

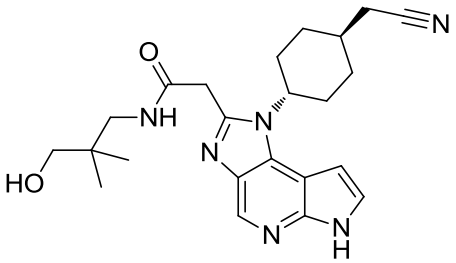
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(піримідин-4-ілметил)ацетамід



До 10 мл флакону для мікрохвильового реактора додавали натрій 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетат (проміжна сполука 4, 151 мг, 0,420 ммоль) у вигляді твердої речовини з подальшим додаванням ДМФА (1,7 мл). Однією порцією додавали PyBOP (329 мг, 0,632 ммоль) і колір відразу мінявся на канарково-жовтий. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин перед додаванням ДІПЕА (0,29 мл, 1,7 ммоль), а потім гідрохлориду 2-амінометілпіразіну (120 мг, 0,824 ммоль). Після завершення реакційну суміш розбавляли MeOH (4 мл) й очищали основною РХВТ з використанням колонки Waters Xbridge 50 мм × 100 мм, 5 мкм (елюент 0-100 % водн. NH_4OH/АЦН (10 хв.)) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (12 мг, вихід 7 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{24}N_8O$, 428,21; отримане m/z 429,0 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 10,79 (с, 1Н), 9,10 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,63 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 7,45 (дд, J = 3,5, 2,5 Гц, 1Н), 7,29-7,26 (м, 1Н), 6,72 (дд, J = 3,7, 1,8 Гц, 1Н), 4,71-4,47 (м, 3Н), 4,13 (с, 2Н), 2,70-2,47 (м, 2Н), 2,42 (д, J = 6,5 Гц, 2Н), 2,18 (д, J = 13,3 Гц, 2Н), 2,14-1,97 (м, 3Н), 1,93-1,70 (м, 2Н), 1,58-1,37 (м, 3Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 15:

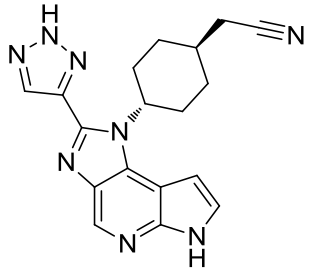
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)ацетамід



Суміш натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 300 мг, 0,835 ммоль), 3-аміно-2,2-диметилпропан-1-олу (86 мг, 0,84 ммоль), ДІПЕА (216 мг, 1,67 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували за температури 0 °С протягом 1 год. Додавали PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Суміш гасили 10 мл води й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску. Залишок очищали двічі препаративною основною РХВТ з використанням колонки Kromasil 150 мм × 25 мм 10 мкм (елюент: вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-АЦН від 20 % до 30 % об./об.), з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (35 мг, вихід 10 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{30}N_6O_2$, 422,24; отримане m/z 423,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,53 (с, 1Н), 7,48 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 6,84 (д, J = 3,2 Гц, 1Н), 4,65-4,47 (м, 1Н), 4,16-4,08 (м, 2Н), 3,25 (с, 2Н), 3,15 (с, 2Н), 2,69-2,48 (м, 4Н), 2,21-2,00 (м, 5Н), 1,58-1,42 (м, 2Н), 0,98-0,85 (м, 6Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 16:

2-((1r,4r)-4-(2-(2Н-1,2,3-триазол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Стадія А: 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(2Н-1,2,3-триазол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До 20 мл флакону для мікрохвильового реактора додавали 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-

іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 1, 135 мг, 0,307 ммоль) й 1H-[1,2,3]триазол-4-карбальдегід (59 мг, 0,61 ммоль) у вигляді твердих речовин. Додавали ДМСО (1,5 мл), MeOH (1,5 мл) і дистильовану воду (0,8 мл) з утворенням суміші жовтого кольору. Додавали гідросульфіт натрію (134 мг, 0,768 ммоль) у вигляді твердої речовини й флакон герметизували. Флакон поміщали до попередньо нагрітого до температури 100 °C нагрівального блока й нагрівали протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й додавали до флакону, що містив 50 мл води при перемішуванні, що призвело до утворення осаду білого кольору. Суміш перемішували протягом 30 хвилин і збирали тверді речовини фільтрацією. Тверді речовини утримували велику кількість води, тому їх спочатку сушили, пропускаючи повітря через фільтр протягом 6 год., а потім додатково сушили у вакуумній печі, нагріваючи за температури 60 °C, з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (122 мг, вихід 81 %), яка була використана на наступній стадії без подальшого очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{22}N_8O_2S$, 486,16; отримане m/z 487,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,79 (с, 1H), 8,20-8,11 (м, 2H), 8,02 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 7,76-7,68 (м, 1H), 7,67-7,60 (м, 2H), 7,22 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,68-3,39 (м, 2H), 2,59 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,54 (с, 1H), 2,32 (к, J = 12,6 Гц, 2H), 2,15-1,90 (м, 4H), 1,35 (к, J = 12,2 Гц, 2H).

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(2H-1,2,3-триазол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(2H-1,2,3-триазол-4)-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (122 мг, 0,25 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r))-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (32 мг, вихід 35 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{18}H_{18}N_8$, 346,17; отримане m/z 347,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,96 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,59-7,45 (м, 1H), 6,85-6,73 (м, 1H), 5,82-5,34 (м, 1H), 2,60 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 2,54 (с, 1H), 2,02 (к, J = 16,1 Гц, 5H), 1,46–1,31 (м, 2H), 1,04 (д, J = 6,1 Гц, 2H).

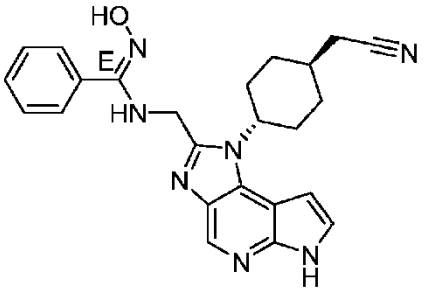
Приклади 17A й B:

Синтез і визначення характеристик прикладу 17A:

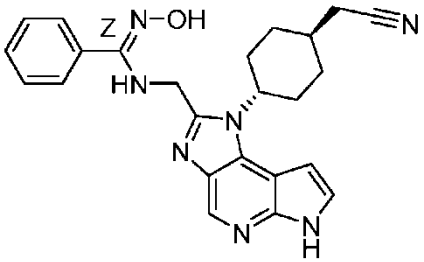
(E)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксибензімідамід і

Синтез і визначення характеристик прикладу 17B:

(Z)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксибензімідамід



і

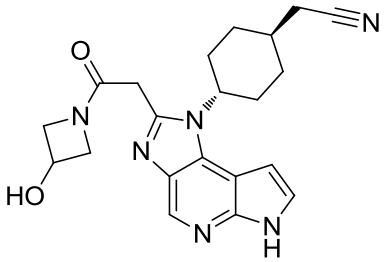


Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 250 мг, 0,725 ммоль), N-гідроксибензімідоїлхлориду (113 мг, 0,725 ммоль), триетиламіну (0,51 мл, 3,6 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували протягом 2 год. за температури 15 °C. Додавали воду (20 мл) й утворювався осад коричневого кольору, який відокремлювали фільтруванням, промивали водою (3 мл × 2) і сушили у високому вакуумі з утворенням твердої речовини коричневого кольору (190 мг). Частину суміші (E)/(Z) було зарезервовано для подальшого використання в якості суміші, а частину (130 мг) суміші (E)/(Z) було піддано препаративній РХВТ з використанням колонки Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм 10 мкм (елюент: від 13 % до 43 % (об./об.) CH_3CN і водна HCl (0,006 N) для очищення й розділення (E) й (Z) ізомерів. Фракції для кожного ізомеру збирали й обробляли насиченим водним $NaHCO_3$ до pH = 7-8. Леткі органічні компоненти видаляли в умовах зниженого тиску, а осад відокремлювали фільтруванням і промивали водою (2 мл × 3). Осад на фільтрі суспендували у воді (10 мл) і CH_3CN (2 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону, і потім ліофілізували до сухого залишку з утворенням (E)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксибензімідаміду як транс-(E) конформації (5 мг, вихід 2 %) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{25}N_7O$, 427,21; отримане m/z 428,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,89 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,48 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,27-7,20 (м, 2H), 6,97-6,87 (м, 2H), 6,73 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,72 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,67-4,53 (м, 1H), 2,58 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,43-2,28 (м, 2H), 2,08-1,89 (м, 5H), 1,54-1,37 (м, 2H). Було також виділено наступну сполуку: (Z)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-

дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксибензімідамід як цис-(Z)-ізомер (7 мг, вихід 2 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{25}N_7O$, 427,21; отримане m/z 428,0 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,87 (с, 1Н), 9,93 (шир. с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 7,52-7,44 (м, 3Н), 7,44-7,35 (м, 3Н), 6,69 (д, J = 2,8 Гц, 1Н), 6,41 (т, J = 5,6 Гц, 1Н), 4,57 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 4,40-4,20 (м, 1Н), 2,58 (д, J = 5,2 Гц, 2Н), 2,37-2,16 (м, 2Н), 2,04-1,83 (м, 5Н), 1,46-1,32 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 18:

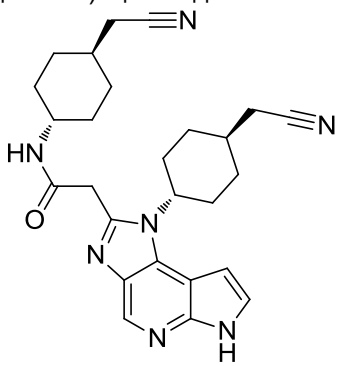
2-((1r,4r)-4-(2-(2-(3-гідроксіазетидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 300 мг, 0,835 ммоль), азетидин-3-олу (67 мг, 0,92 ммоль), ДІПЕА (0,290 мл, 1,67 ммоль) і ДМФА (5 мл) додавали PyBrOP (428 мг, 0,918 ммоль) за температури 0 °С і перемішували за кімнатної температури протягом 3,5 год. Суміш гасили 10 мл води й екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Як органічну, так і водну фази концентрували й очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Xtimate C_{18} 150 × 25 мм × 5 мкм (елюент: від 12 % до 32 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 10 мМ NH_4HCO_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (62 мг, вихід 18 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{24}N_6O_2$, 392,20; отримане m/z 393,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,84 (шир. с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 7,47 (шир. с, 1Н), 6,74-6,68 (м, 1Н), 5,80 (шир. с, 1Н), 4,53-4,37 (м, 3Н), 4,16-3,94 (м, 4Н), 3,66-3,59 (м, 1Н), 2,64-2,55 (м, 2Н), 2,42-2,26 (м, 2Н), 2,10-1,83 (м, 5Н), 1,47-1,35 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 19:

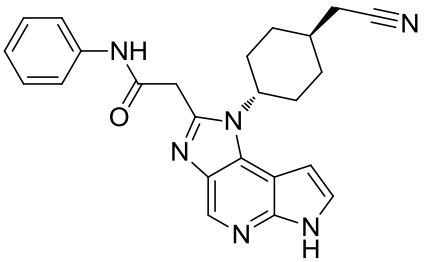
N-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід



Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 300 мг, 0,835 ммоль), 2-((1r,4r)-4-аміноциклогексил)ацетонітрилу (145 мг, 0,835 ммоль), ДІПЕА (324 мг, 2,50 ммоль), ДМФА (10 мл) і PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Реакційну суміш гасили 5 мл води й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: від 14 % до 44 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (35 мг, вихід 9 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{31}N_7O$, 457,26; отримане m/z 458,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,83 (шир. с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,29-8,20 (м, 1Н), 7,49-7,43 (м, 1Н), 6,75-6,66 (м, 1Н), 4,56-4,10 (м, 2Н), 3,95 (с, 2Н), 2,63-2,56 (м, 2Н), 2,45-2,40 (м, 2Н), 2,37-2,27 (м, 2Н), 2,07-1,92 (м, 4Н), 1,90-1,72 (м, 4Н), 1,67-1,52 (м, 2Н), 1,46-1,31 (м, 2Н), 1,31-1,17 (м, 2Н), 1,17-1,03 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 20:

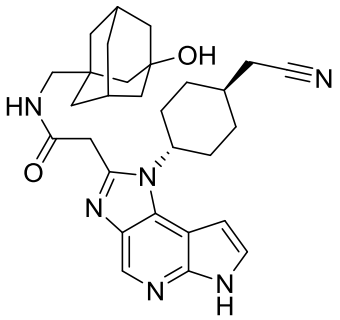
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-фенілацетамід.



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 50 мг, 0,14 ммоль) й аніліну (48 мг, 0,52 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали HATU (180 мг, 0,47 ммоль) і ДІПЕА (0,12 мл, 0,70 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, додавали воду, і водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, концентрували до сухого залишку й очищали РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Phenomenex Luna C_{18} 100 мм × 30 мм, 5 мкм (градієнт рухомої фази 5-95 % АЦН в H_2O (обидва з 0,1 % ТФК) об./об.) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (27 мг, вихід 37 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{24}N_6O$, 412,20; отримане m/z 413,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,64 (шир. с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 7,55 (д, J=7,72 Гц, 2Н), 7,43 (т, J=3,03 Гц, 1Н), 7,32 (т, J=7,67 Гц, 2Н), 7,12 (т, J=7,50 Гц, 1Н), 6,74 (дд, J=2,02, 3,54 Гц, 1Н), 4,54 (шир. с, 1Н), 4,13-4,17 (м, 2Н), 2,55 (шир. с, 1Н), 2,44 (д, J=6,57 Гц, 2Н), 2,21 (шир. д, J=13,14 Гц, 2Н), 2,01-2,13 (м, 3Н), 1,45-1,58 (м, 3Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 21:

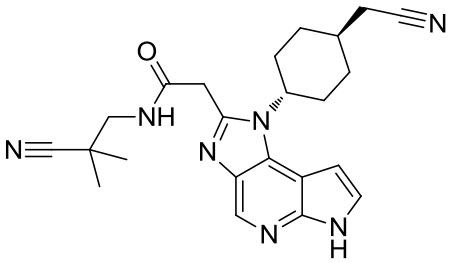
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(((1S,3R,5R,7S)-3-гідроксіадамантан-1-іл)метил)ацетамід



Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 300 мг, 0,835 ммоль), (1S,3R,5R,7S)-3-(амінометил)адамантан-1-олу гідрохлориду (182 мг, 0,835 ммоль), ДІПЕА (216 мг, 1,67 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували за температури 0 °С протягом 1 год. Потім додавали PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили 10 мл води й очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-АЦН від 16 % до 46 % об./об.) і препаративною ТШХ (CH_2Cl_2: MeOH = 10:1) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (64 мг, вихід 15 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{29}H_{36}N_6O_2$, 500,29; отримане m/z 501,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,84 (шир. с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,20-8,14 (м, 1Н), 7,47-7,44 (м, 1Н), 6,72-6,69 (м, 1Н), 4,52-4,41 (шир. с, 1Н), 4,39 (с, 1Н), 4,03 (с, 2Н), 2,87 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 2,57 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,41-2,27 (м, 2Н), 2,11-1,93 (м, 7Н), 1,56-1,44 (м, 6Н), 1,41-1,29 (м, 8Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 22:

N-(2-ціано-2-метилпропіл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід

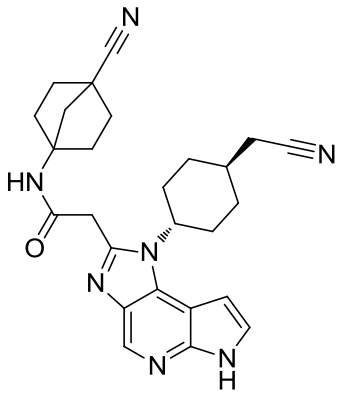


Перемішували розчин 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату натрію (проміжна сполука 4, 300 мг, 0,835 ммоль), 3-аміно-2,2-диметилпропаннітрил (82,0 мг, 0,835 ммоль), ДІПЕА (216 мг, 1,67 ммоль) і ДМФА (5 мл) за температури 0 °С протягом 1 год. Потім додавали PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) і перемішували

реакційну суміш за кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили з використанням 10 мл води й очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм × 30 мм 5 мкм (елюент: 28 % вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-АЦН з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (58 мг, вихід 16 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{27}N_7O$, 417,23; отримане m/z 418,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,86 (шир. с, 1Н), 8,71-8,66 (м, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 7,48-7,45 (м, 1Н), 6,73-6,69 (м, 1Н), 4,53-4,42 (м, 1Н), 4,10 (с, 2Н), 3,33-3,31 (м, 1Н), 2,57 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,41-2,27 (м, 2Н), 2,05-1,93 (м, 5Н), 1,45-1,26 (м, 9Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 23:

N-(4-(ціанобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід



Стадія A: трет-бутил (4-(хлоркарбоніл)біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)карбамат. До розчину 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти (1,00 г, 3,92 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл) по краплях додавали оксалілхлорид (0,75 г, 5,9 ммоль) за температури 0 °С, потім додавали ДМФА (0,1 мл). Суміш перемішували за температури 0 °С протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (1,05 г, вихід 97,9 %) у вигляді олії жовтого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія B: трет-бутил (4-карбамоїлбіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)карбамат. До розчину трет-бутил (4-(хлоркарбоніл)біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)карбамату (1,05 г, 3,84 ммоль) у метанолі (5 мл) додавали аміак (0,10 г, 5,8 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (200 мг, вихід 20,5 %) у вигляді олії жовтого кольору.

Стадія C: трет-бутил (4-ціанобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)карбамат і трет-бутил (4-ціанобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)(2,2,2-трифторацетіл)карбамат. До розчину трет-бутил (4-карбамоїлбіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)карбамату (200 мг, 0,79 ммоль), триетиламіну (0,031 мл, 2,4 ммоль) і сухого CH_2Cl_2 (5 мл) за температури 0 °С. Додавали трифтороцтовий ангідрид (248 мг, 1,18 ммоль). Після завершення додавання розчину давали нагрітися до кімнатної температури й продовжували перемішування протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промивали насиченим водним $NaHCO_3$ (5 мл × 2), водою (5 мл), соляним розчином (3 мл), сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші двох сполук (120 мг, вихід 56 %) у вигляді олії жовтого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ТШХ зазначеної в заголовку сполуки: (петролейний етер: етилацетат = 5:1), R_f = 0,4.

Стадія D: трет-бутил (4-ціанобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)карбамат. Метоксид натрію (34 мг, 0,63 ммоль) додавали до розчину трет-бутил (4-ціанобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл) 2,2,2-трифторацетіл)карбамату (60 мг, 0,18 ммоль) і трет-бутил(4-ціанобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)карбамату (60 мг, 0,25 ммоль) у метанолі (4 мл) за температурі 0 °С (лід/вода) і перемішували протягом 3 год. за температури 0 °С. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (15 мл) і водою (10 мл). Органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином (10 мл), сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (30 мг, вихід 70 %) у вигляді олії жовтого кольору, яку використовували без додаткового очищення. ТШХ зазначеної в заголовку сполуки: (петролейний етер: етилацетат = 5:1), R_f = 0,4.

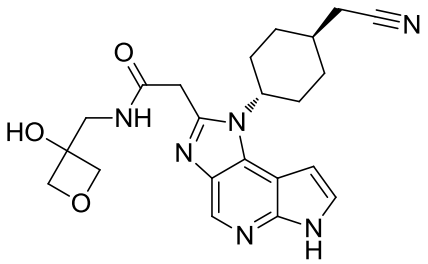
Стадія E: 4-амінобіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонітрил. До розчину трет-бутил (4-ціанобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)карбамату (90 мг, 0,38 ммоль) додавали HCl (4 М в EtOAc, 0,48 мл) й етилацетат (4 мл) і перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (50 мг, вихід 96 %) у вигляді твердої речовини білого кольору, яку використовували без додаткового очищення. ТШХ зазначеної в заголовку сполуки: (дихлорметан:метанол = 10:1), R_f = 0,4.

Стадія F: N-(4-ціанобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-

дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід. Розчин 4-амінобіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонітрилу (50 мг, 0,29 ммоль), натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо)[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 104 мг, 0,290 ммоль), PyBrOP (162 мг, 0,348 ммоль) і ДІПЕА (112 мг, 0,869 ммоль) у ДМФА (5 мл) перемішували протягом ночі. Реакцію гасили водою (20 мл) й екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки DuraShell 150 мм × 25 мм 5 мкм (елюент: від 20 % до 50 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (9 мг, вихід 7 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{29}N_7O$, 455,24; отримане m/z 456,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,57 (шир. с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,45-8,34 (м, 1Н), 7,46-7,40 (м, 1Н), 6,75-6,69 (м, 1Н), 4,53-4,42 (м, 1Н), 3,96 (с, 2Н), 2,59-2,56 (м, 2Н), 2,41-2,30 (м, 3Н), 2,12-1,91 (м, 10Н), 1,89-1,81 (м, 2Н), 1,78-1,68 (м, 2Н), 1,50-1,34 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 24:

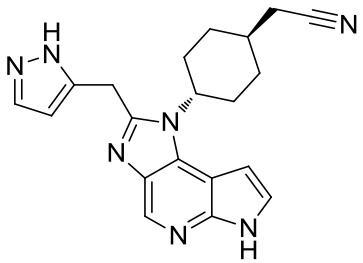
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((3-гідроксіоксетан-3-іл)метил)ацетамід



Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 300 мг, 0,835 ммоль), 3-(амінометил)оксетан-3-олу (86,0 мг, 0,835 ммоль), ДІПЕА (216 мг, 1,67 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували за температури 0 °С протягом 1 год. Потім додавали PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Суміш гасили 10 мл води й очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм × 30 мм, 5 мкм (елюент: вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-MeOH від 25 % до 55 % об./об.) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (75 мг, вихід 21 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{26}N_6O_3$, 422,21; отримане m/z 423,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,84 (шир. с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,46-8,39 (м, 1Н), 7,48-7,44 (м, 1Н), 6,73-6,69 (м, 1Н), 5,92 (с, 1Н), 4,53-4,43 (м, 1Н), 4,42-4,35 (м, 4Н), 4,06 (шир. с, 2Н), 3,46-3,42 (м, 2Н), 2,58 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,42-2,26 (м, 2Н), 2,08-1,93 (м, 5Н), 1,45-1,30 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 25:

2-((1r,4r)-4-(2-((1Н-піразол-5-іл)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Стадія А: N-(4-(((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)аміно)-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-2-(1Н-піразол-5-іл)ацетамід. HATU (696 мг, 1,83 ммоль) додавали до розчину 2-((1r,4r)-4-((5-аміно-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-4)-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 2, 500 мг, 1,22 ммоль), 2-(1Н-піразол-5-іл)оцтової кислоти гідрохлориду (238 мг, 1,46 ммоль), ДІПЕА (1,2 мл, 6,5 ммоль) і ДМФА (5 мл) та перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, додавали воду (50 мл) і тричі екстрагували CH_2Cl_2 (50 мл × 3). Органічні шари об'єднували, сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (600 мг, вихід 90 %) у вигляді олії коричневого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{27}N_7O_3S$, 517,60; отримане m/z 518,1 $[M+H]^+$.

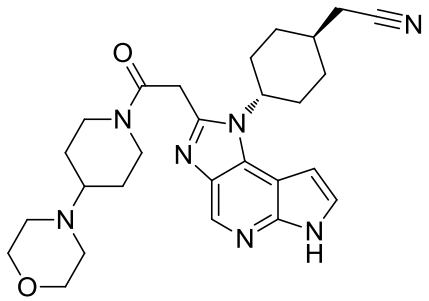
Стадія В: 2-((1r,4r)-4-(2-((1Н-піразол-5-іл)метил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Розчин N-(4-(((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)аміно)-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-2-(1Н-піразол-5-іл)ацетаміду (350 мг, 0,676 ммоль) і

HOAc (20 мл) перемішували за температури 100 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, промивали насиченим $NaHCO_3$ (50 мл) й екстрагували хлорметаном (50 мл × 2). Органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (300 мг, вихід 68 %) у вигляді олії жовтого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{25}N_7O_2S$, 499,59; отримане m/z 499,9 $[M+H]^+$.

Стадія C: 2-((1r,4r)-4-(2-((1H-піразол-5-іл)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку (63,6 мг, вихід 29 %) отримували з використанням умов, аналогічним умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-((1H-піразол-5-іл)метил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (300 мг, 0,600 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду. Очищення проводили препаративною РХВТ з використанням наступних умов: колонка Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-АЦН від 20 % до 50 % об./об.). МС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{21}N_7$, 359,19; отримане m/z 360,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,80 (шир. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,61-7,54 (м, 1H), 7,42 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 6,64 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 6,13-5,93 (м, 2H), 4,62-4,49 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 2,55-2,48 (м, 2H), 2,33-2,15 (м, 2H), 2,03-1,82 (м, 3H), 1,71-1,53 (м, 2H), 1,5-1,18 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 26:

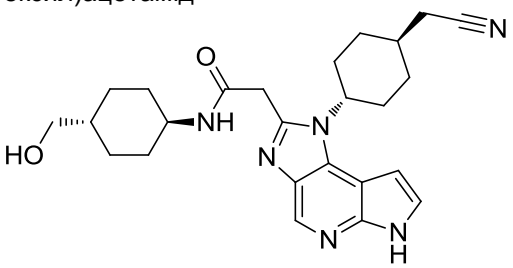
2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-морфолінопіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг, 0,557 ммоль), 4-(піперидин-4-іл)морфоліну (94,8 мг, 0,557 ммоль), ДІПЕА (144 мг, 1,11 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували за температури 0 °C протягом 1 год. Потім додавали PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили 10 мл води й очищали препаративною кислотною РХВТ з використанням колонки Boston Green ODS 150 мм × 30 мм, 5 мкм (елюент: вода (0,05 % HCl)-АЦН від 0 % до 30 % об./об.) і потім препаративною основною РХВТ з використанням колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-АЦН від 10 % до 40 % об./об.) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (25 мг, вихід 9 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{35}N_7O_2$, 489,29; отримане m/z 490,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,85 (шир. с, 1H), 8,51-8,47 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 6,72-6,68 (м, 1H), 4,42-4,29 (м, 2H), 4,25 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,16-4,07 (м, 1H), 3,59-3,52 (м, 4H), 3,15-3,05 (м, 1H), 2,69-2,63 (м, 1H), 2,58 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,47-2,41 (м, 5H), 2,07-1,90 (м, 6H), 1,85-1,74 (м, 2H), 1,42-1,27 (м, 3H), 1,27-1,13 (м, 1H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 27:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1r,4r)-4-(гідроксиметил)циклогексил)ацетамід

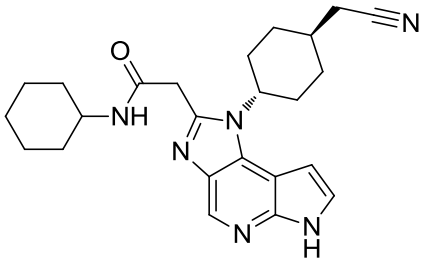


Розчин натрію 2-1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг, 0,557 ммоль), ((1r,4r)-4-аміноциклогексил)метанолу (71,9 мг, 0,557 ммоль), PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль), ДІПЕА (144 мг, 1,11 ммоль) і ДМФА (10 мл) перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили 20 мл води й екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним $MgSO_4$ і концентрували до сухого

залишку. Залишок очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: від 13 % до 43 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (32,7 мг, вихід 13 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{32}N_6O_2$, 448,26; отримане m/z 449,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,87-11,76 (м, 1Н), 8,52-8,42 (м, 1Н), 8,25-8,14 (м, 1Н), 7,47-7,42 (м, 1Н), 6,73-6,65 (м, 1Н), 4,55-4,24 (м, 3Н), 3,93 (шир. с, 2Н), 3,21-3,11 (м, 2Н), 2,63-2,55 (м, 2Н), 2,36-2,25 (м, 2Н), 2,08-1,88 (м, 4Н), 1,87-1,75 (м, 2Н), 1,77-1,66 (м, 2Н), 1,44-1,10 (м, 5Н), 0,98-0,78 (м, 3Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 28:

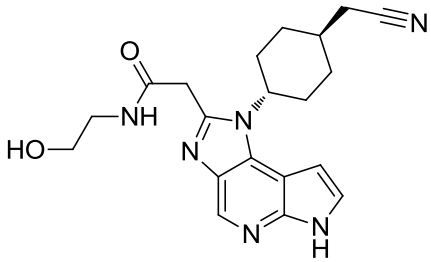
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-циклогексилацетамід



Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг, 0,557 ммоль), циклогексиламіну (55,2 мг, 0,557 ммоль), PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль), ДІПЕА (144 мг, 1,11 ммоль) і ДМФА (3 мл) перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили 20 мл води й екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним $MgSO_4$ і концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки Gemini 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: від 12 % до 42 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (37,5 мг, вихід 16 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{30}N_6O$, 418,25; отримане m/z 419,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,55 (шир. с, 1Н), 8,81 (с, 1Н), 8,56-8,47 (м, 1Н), 7,77-7,70 (м, 1Н), 6,93 (шир. с, 1Н), 4,64 (шир. с, 1Н), 4,29 (с, 2Н), 2,61 (д, J = 5,7 Гц, 2Н), 2,43-2,26 (м, 2Н), 2,14-1,95 (м, 4Н), 1,83-1,75 (м, 2Н), 1,72-1,69 (м, 2Н), 1,61-1,51 (м, 1Н), 1,49-1,35 (м, 2Н), 1,34-1,07 (м, 7Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 29:

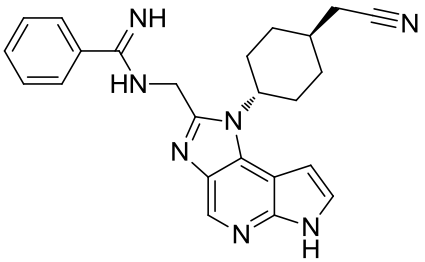
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідроксіетил)ацетамід



Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 300 мг, 0,835 ммоль), 2-аміноетанолу (51,0 мг, 0,835 ммоль), ДІПЕА (216 мг, 1,67 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували за температури 0 °С протягом 1 год. Потім додавали PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Використання колонки DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-АЦН від 14 % до 44 % об./об.) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (78 мг, вихід 24 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{24}N_6O_2$, 380,20; отримане m/z 381,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,85 (шир. с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,35-8,29 (м, 1Н), 7,49-7,45 (м, 1Н), 6,74-6,70 (м, 1Н), 4,79-4,72 (м, 1Н), 4,56-4,45 (м, 1Н), 4,00 (с, 2Н), 3,49-3,42 (м, 2Н), 3,22-3,15 (м, 2Н), 2,59 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,43-2,27 (м, 2Н), 2,07-1,93 (м, 5Н), 1,46-1,33 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 30:

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензімідамід

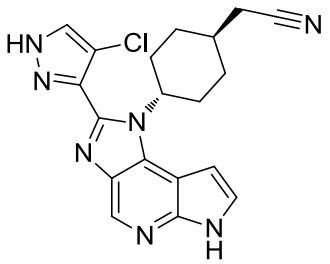


Стадія A: N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензімідамід. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 8, 49 мг, 0,11 ммоль), бензімідаміду (42 мг, 0,27 ммоль), K_2CO_3 (85 мг, 0,62 ммоль) і ДМФА (2 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 15 год. РХМС показала невелику кількість 2-((1r,4r)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу, що залишився, тому додавали більше бензімідаміду (16 мг), K_2CO_3 (45 мг, 0,33 ммоль) та ДМФА (1 мл) і суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Після відфільтровування твердої речовини фільтрат концентрували до сухого залишку. Залишок фільтрату очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (50 мг, вихід 86 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{30}H_{29}N_7O_2S$, 551,21; отримане m/z 552,3 $[M+H]^+$.

Стадія B: N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензімідамід. Суміш N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин 2-іл)метил)бензімідаміду (50 мг, 0,091 ммоль), 1 M NaOH (0,20 мл, 0,20 ммоль), MeOH (0,7 мл) і ТГФ (0,7 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. і концентрували у вакуумі. Залишок очищали РХВТ з оберненою фазою (10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням прозорої олії. Цей матеріал розчиняли в EtOAc і промивали водним розчином $NaHCO_3$. Водний шар екстрагували EtOAc (4 рази). Об'єднані екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (29 мг, вихід 78 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{25}N_7$, 411,22; отримане m/z 412,4 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9,77 (шир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,70 (шир. д, J=7,1 Гц, 2H), 7,57-7,44 (м, 3H), 7,41 (шир. с, 1H), 6,74 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,08 (шир. с, 2H), 4,91-4,77 (м, 1H), 2,58-2,45 (м, 2H), 2,40 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,16 (шир. д, J=11,6 Гц, 3H), 2,12–1,98 (м, 2H), 1,59-1,42 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 31:

2-((1r,4r)-4-(2-(4-хлор-1H-піразол-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



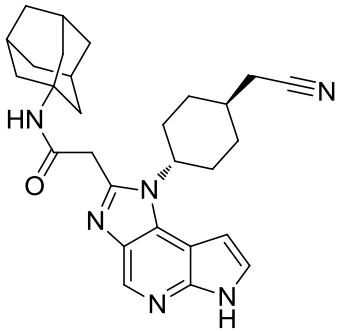
Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(4-хлор-1H-піразол-3-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До 20 мл флакону для мікрохвильового реактору додавали 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 1, 165 мг, 0,375 ммоль) і 4-хлор-3-формілпіразол (91 мг, 0,70 ммоль) у вигляді твердої речовини. Потім додавали ДМСО (1,87 мл), MeOH (1,87 мл) і дистильовану воду (1,0 мл). Потім додавали гідросульфіт натрію (147 мг, 0,847 ммоль) у вигляді твердої речовини й флакон герметизували. Флакон поміщали до попередньо нагрітого до температури 100 °C нагрівального блока на 7 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й виливали в 30 мл води, що призводило до утворення осаду. Суміш перемішували протягом 15 хвилин, а потім фільтруванням збирали тверду речовину жовтого кольору й сушили у високому вакуумі протягом 1 год. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (122 мг, вихід 62,5 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{22}ClN_7O_2S$, 519,12; отримане m/z 521,8 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(4-хлор-1H-піразол-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням умов, аналогічних описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-(4-хлор-1H-піразол-3-іл)-6-(фенілсульфоніл))імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (122 мг, 0,24

ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду й очищали основною РХВТ з використанням колонки Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм × 30 мм, 5 мкм (елюент від 0-100 % водн. NH_4OH/АЦН (10 хв.), з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (28 мг, вихід 31 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{19}H_{18}ClN_7$, 379,13; отримане m/z 381,9 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,12 (с, 1Н), 8,91 (с, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,43 (д, J = 3,5 Гц, 1Н), 6,78 (д, J = 3,5 Гц, 1Н), 4,74 (с, 1Н), 2,68-2,47 (м, 2Н), 2,40 (д, J = 6,2 Гц, 2Н), 2,25–1,94 (м, 6Н), 1,41 (к, J = 12,6, 11,5 Гц, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 32:

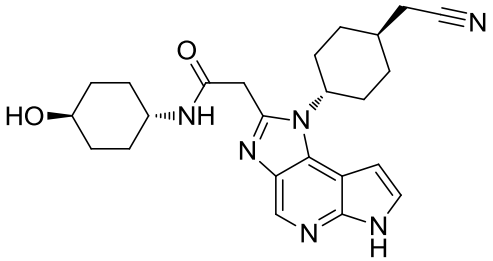
N-((3R,5R)-адамантан-1-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід



Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг, 0,557 ммоль), (3s,5s,7s)-адамантан-1-аміну гідрохлориду (104 мг, 0,557 ммоль), ДІПЕА (144 мг, 1,11 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували за температури 0 °С протягом 1 год. Потім додавали PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили 10 мл води й очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-АЦН від 30 % до 60 %) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (50 мг, вихід 19 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{28}H_{34}N_6O$, 470,28; отримане m/z 471,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,84 (шир. с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 7,86 (шир. с, 1Н), 7,47-7,44 (м, 1Н), 6,71-6,88 (м, 1Н), 4,51-4,37 (м, 1Н), 3,93 (с, 2Н), 2,61 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,38-2,31 (м, 1Н), 2,04-1,92 (м, 15Н), 1,64-1,59 (м, 6Н), 1,47-1,34 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 33:

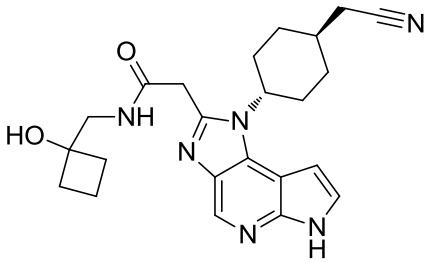
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)ацетамід



Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг, 0,557 ммоль), (1r,4r)-4-аміноциклогексанолу (64,1 мг, 0,557 ммоль), PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль), ДІПЕА (144 мг, 1,11 ммоль) і ДМФА (10 мл) перемішували протягом ночі. Суміш гасили 20 мл води й екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним $MgSO_4$ і концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: від 15 % до 45 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (27,9 мг, вихід 11 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{30}N_6O_2$, 434,24; отримане m/z 435,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,85 (шир. с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,22-8,19 (м, 1Н), 7,47-7,45 (м, 1Н), 6,71 (шир. с, 1Н), 4,59 (д, J = 4,4 Гц, 1Н), 4,55-4,39 (м, 1Н), 3,95 (с, 2Н), 2,60 (д, J = 5,7 Гц, 2Н), 2,42-2,33 (м, 2Н), 2,08-1,92 (м, 5Н), 1,89-1,71 (м, 5Н), 1,48-1,31 (м, 2Н), 1,31-1,12 (м, 5Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 34:

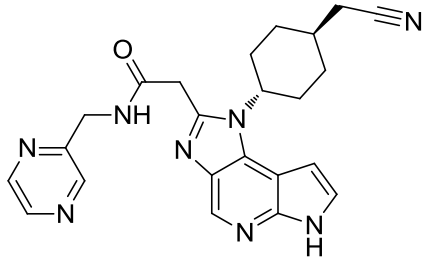
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1-гідроксициклобутил)метил)ацетамід



Перемішували розчин 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату натрію (проміжна сполука 4, 300 мг, 0,835 ммоль), 1-(амінометил)циклобутанолу (84,4 мг, 0,835 ммоль), ДІПЕА (216 мг, 1,67 ммоль) і ДМФА (5 мл) за температури 0 °C протягом 1 год. Потім додавали PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі, після чого гасили 10 мл води. Реакційну суміш очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-АЦН від 9 % до 39 % об./об.) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (90 мг, вихід 26 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{28}N_6O_2$, 420,23; отримане m/z 421,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,58 (шир. с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 7,94-7,85 (м, 1Н), 7,46-7,40 (м, 1Н), 6,75-6,70 (м, 1Н), 4,89 (шир. с, 1Н), 4,57-4,47 (м, 1Н), 4,04 (с, 2Н), 3,27 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,55 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,45-2,31 (м, 2Н), 2,10-1,88 (м, 9Н), 1,71-1,60 (м, 1Н), 1,54-1,35 (м, 3Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 35:

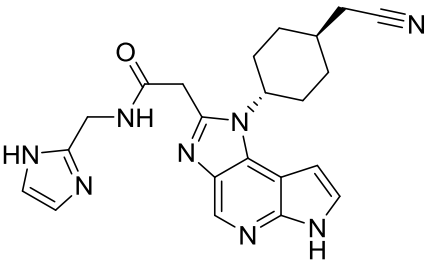
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(піразин-2-ілметил)ацетамід



До 10 мл флакону для мікрохвильового реактора додавали натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин)-2-іл)ацетат (проміжна сполука 4, 154 мг, 0,429 ммоль) у вигляді твердої речовини з наступним розчиненням у ДМФА (1,7 мл). Однією порцією додавали PyBOP (352 мг, 0,676 ммоль) і колір відразу мінявся на канарково-жовтий. Отриманий розчин перемішували протягом 15 хвилин перед додаванням ДІПЕА (0,295 мл, 1,71 ммоль), потім 2-амінометилпіразину (102 мг, 0,935 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 2 днів. Реакційну суміш додавали до води (20 мл) з утворенням осаду. Тверді речовини збирали фільтрацією. Фільтрат екстрагували EtOAc і CH_2Cl_2 й органічні фази об'єднували та концентрували до сухого залишку. Залишок очищали основною РХВТ з використанням колонки Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 50 мм × 100 мм, 5 мм (елюент = 0-100 % водн. NH_4OH/АЦН (10 хв.)) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (11 мг, вихід 6 %) у вигляді пухнастого порошку білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{24}N_8O$, 428,21; отримане m/z 429,0 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 10,33 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,59 (д, J = 1,0 Гц, 1Н), 8,51-8,43 (м, 2Н), 7,47-7,37 (м, 1Н), 6,72 (м, J = 3,5, 1,9 Гц, 1Н), 4,73-4,53 (м, 3Н), 4,10 (с, 2Н), 2,53 (с, 2Н), 2,41 (д, J = 6,5 Гц, 2Н), 2,26-2,12 (м, 2Н), 2,12-1,93 (м, 3Н), 1,57-1,37 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 36:

N-((1Н-імідазол-2-іл)метил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід

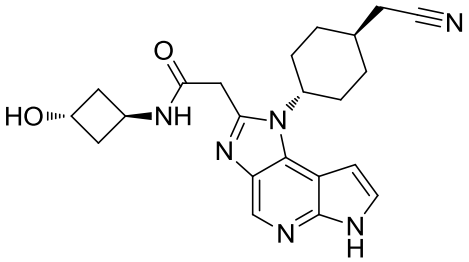


До 10 мл флакону для мікрохвильового реактора додавали натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин)-2-іл)ацетат (проміжна сполука 4, 136 мг, 0,378 ммоль) у вигляді твердої речовини з наступним розчиненням у ДМФА (1,5 мл). Однією

порцією додавали PyBOP (304 мг, 0,584 ммоль). Розчин перемішували протягом 15 хвилин перед додаванням ДІПЕА (0,261 мл, 1,51 ммоль), а потім дигідрохлориду (1H-імідазол-2-іл)метанаміну (151 мг, 0,870 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 72 год. Реакційну суміш додавали до насич. $NaHCO_3$ (20 мл) з утворенням осаду. Тверді речовини збирали фільтрацією. Тверді речовини розчиняли в EtOAc, і водну фазу екстрагували EtOAc і CH_2Cl_2, та органічні фази об'єднували, сушили над безводним Na_2SO_4 й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали основною РХВТ з колонкою Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм × 30 мм 5 мкм, елюент 0-100 % водн. NH_4OH/АЦН (10 хв) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (6 мг, вихід 4 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{24}N_8O$, 416,21; отримане m/z 418,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,54 (с, 1H), 7,48 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,09-6,92 (м, 2H), 6,84 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,74-4,37 (м, 4H), 2,69-2,41 (м, 3H), 2,20-1,97 (м, 5H), 1,55-1,38 (м, 2H), 1,38-1,24 (м, 3H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 37:

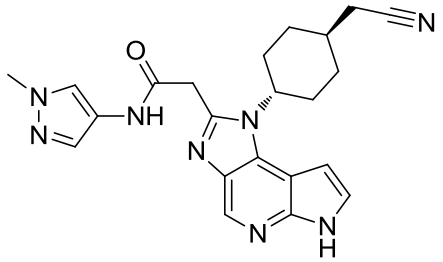
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1R,3R)-3-гідроксициклобутил)ацетамід



Розчин натрію 2-1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 300 мг, 0,835 ммоль), (1R,3R)-3-аміноциклобутанолу (72,7 мг, 0,835 ммоль), ДІПЕА (216 мг, 1,67 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували за температури 0 °C протягом 1 год. Потім додавали PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили 10 мл води. Реакційну суміш очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-АЦН від 22 % до 32 % об./об.) і препаративною ТШХ (CH_2Cl_2: MeOH = 10:1) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (36 мг, вихід 11 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{26}N_6O_2$, 406,21; отримане m/z 407,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,83 (шир. с, 1H), 8,59 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 6,73-6,68 (м, 1H), 5,03 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,56-4,43 (м, 1H), 4,34-4,25 (м, 1H), 4,24-4,14 (м, 1H), 3,95 (с, 2H), 2,59 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,43-2,26 (м, 2H), 2,21-1,90 (м, 9H), 1,45-1,30 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 38:

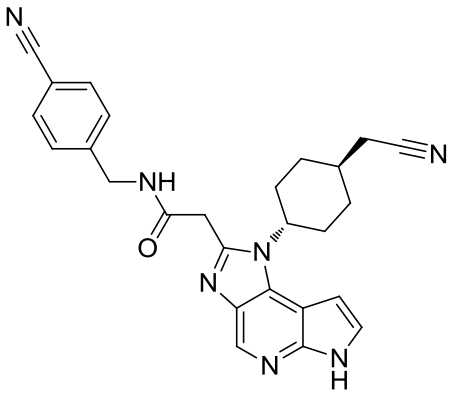
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)ацетамід



До розчину 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату натрію (проміжна сполука 4, 100 мг, 0,278 ммоль) і 1-метил-1H-піразол-4-аміну (54,0 мг, 0,557 ммоль) у ДМФА (0,8 мл) додавали PyBrOP (217 мг, 0,417 ммоль) і ДІПЕА (0,144 мл, 0,835 ммоль) і суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. ДМФА видаляли в умовах зниженого тиску й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (50-100 % EtOAc/гептани, потім 10 % MeOH/ДХМ), і після цього РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 мм × 30 мм (елюент 10-90 % CH_3CN у воді, 0,1 % ТФК) з отриманням продукту у вигляді солі ТФК. Цей матеріал розчиняли в 10 % MeOH у CH_2Cl_2 і для видалення ТФК пропускали через 500 мг колонку з карбонатом SILICYCLE SPE-R66030B-03P (картридж SiliaBond для твердофазної екстракції для видалення кислоти) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (34 мг, вихід 29 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{24}N_8O$, 416,21; отримане m/z 417,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 12,77 (шир. с, 1H), 11,24 (шир. с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,89 (шир. с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,29-7,20 (м, 1H), 6,74 (шир. с, 1H), 4,85-4,65 (м, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,80-2,55 (м, 1H), 2,45 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 2,32-1,98 (м, 6H), 1,62-1,44 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 39:

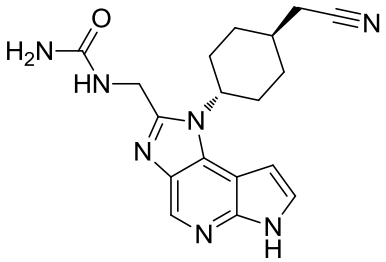
N-(4-ціанобензил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-д]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 100 мг, 0,278 ммоль) і 4-(амінометил)бензонітрилу (73,6 мг, 0,557 ммоль) у ДМФА (0,8 мл) додавали PyBrOP (217 мг, 0,417 ммоль) і ДІПЕА (0,144 мл, 0,835 ммоль)) і перемішували за кімнатної температури протягом 87 год. ДМФА видаляли в умовах зниженого тиску й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією й РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Phenomenex Luna C_{18} 100 мм × 30 мм, 5 мкм (градієнт рухомої фази 5-95 % АЦН в H_2O (обидва з 0,1 % ТФК) об./об.) з утворенням продукту у вигляді солі ТФК. Цей матеріал розчиняли в MeOH і пропускали через 500 мг колонку з карбонатом SILICYCLE SPE-R66030B-03P (картридж SiliaBond для твердофазної екстракції для видалення кислоти) для видалення ТФК з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (47 мг, вихід 37 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{25}N_7O$, 451,21; отримане m/z 452,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,53 (с, 1Н), 7,74-7,68 (м, 2Н), 7,55-7,49 (м, 2Н), 7,49-7,45 (м, 1Н), 6,83 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 4,52-4,46 (м, 3Н), 4,18-4,12 (м, 1Н), 2,54 (д, J=5,6 Гц, 4Н), 2,13-1,98 (м, 6Н), 1,48-1,32 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 40:

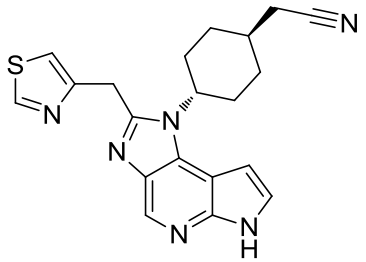
1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)сечовина



Ціанат калію (141 мг, 1,74 ммоль) додавали до розчину, що складався з 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин)-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 200 мг, 0,580 ммоль), $NaHCO_3$ (49 мг, 0,58 ммоль), діоксану (3 мл) й води (0,75 мл), і перемішували протягом 2 год. за температури 90 °С. Суміш розбавляли водою (10 мл) й екстрагували етилацетатом (20 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти випарювали до сухого залишку й очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Boston Green ODS 150 мм × 30 мм, 5 мкм (елюент: від 5 % до 30 % (об./об.) CH_3CN і водн. HCl (0,006 N)). Чисті фракції збирали й леткі органічні компоненти видаляли в умовах зниженого тиску. Водну суміш, що залишилася, обробляли насиченим водним $NaHCO_3$ до рівня pH = 7-8 й екстрагували змішаним CH_2Cl_2 та етилацетатом (1:1) (50 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й випаровували до сухого залишку. Продукт суспендували у воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону, і ліофілізували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (35 мг, вихід 17 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{18}H_{21}N_7O$, 351,18; отримане m/z 352,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,87 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 7,50-7,43 (м, 1Н), 6,72 (с, 1Н), 6,65-6,57 (м, 1Н), 5,70 (с, 2Н), 4,66-4,51 (м, 3Н), 2,58 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,40-2,27 (м, 2Н), 2,08-1,87 (м, 5Н), 1,48-1,33 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 41:

2-((1r,4r)-4-(2-(тіазол-4-ілметил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил



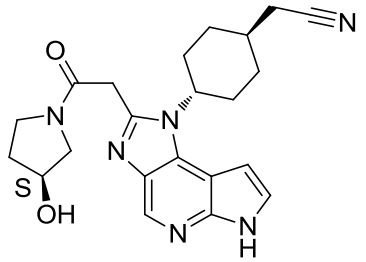
Стадія A: N-(4-(((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)аміно)-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-2-(тіазол-4-іл)ацетамід. HATU (2,12 г, 5,58 ммоль) додавали до суміші, що містила 2-((1r,4r)-4-((5-аміно-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 2, 1,14 г, 2,78 ммоль), 2-(тіазол-4-іл)оцтову кислоту (400 мг, 2,79 ммоль), ДІПЕА (722 мг, 5,59 ммоль) і ДМФА (10 мл) за температури 0 °C (лід/вода), і її перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (100 мл) і водою (100 мл), водну фазу екстрагували етилацетатом (50 мл × 3) й об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували та концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (1,5 г, вихід 95 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{26}N_6O_3S_2$, 534,65; отримане m/z 534,9 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(тіазол-4-ілметил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Оцтову кислоту (5 мл) додавали до N-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-2-(тіазол-4-іл)ацетаміду (500 мг, 0,935 ммоль) і нагрівали за температури 130 °C протягом 6 год. Насичений розчин $NaHCO_3$ (30 мл) додавали до реакційної суміші та екстрагували її CH_2Cl_2 (30 мл × 4). Об'єднані екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (100 мг, вихід 20 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{24}N_6O_2S_2$, 516,14; отримане m/z 517,1 $[M+H]^+$.

Стадія C: 2-((1r,4r)-4-(2-(тіазол-4-ілметил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку (85 мг, вихід 27 %) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(тіазол-4)-ілметил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (180 мг, 0,348 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду. Зазначену в заголовку сполуку очищали РХВТ з використанням Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: CH_3CN в H_2O (0,05 % розчин аміаку) від 20 % до 50 % об./об.). МС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{20}N_6S$, 376,2; отримане m/z 377,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,80 (с, 1H), 9,03 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8 49 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 6,68-6,62 (м, 1H), 4,62-4,53 (м, 3H), 2,55-2,51 (м, 2H), 2,35-2,20 (м, 2H), 2,02-1,94 (м, 1H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,75-1,58 (м, 2H), 1,37-1,20 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 42:

2-((1S,4r)-4-(2-(2-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-2-оксоетіл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил

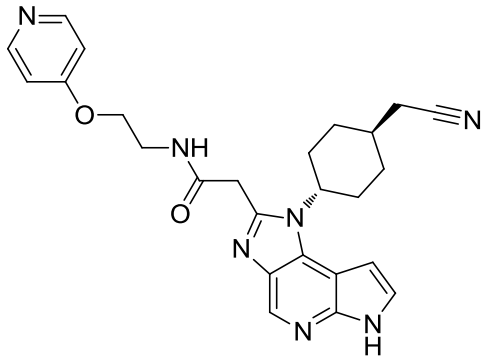


Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг, 0,557 ммоль), (S)-піролідин-3-олу (48,5 мг, 0,557 ммоль), ДІПЕА (144 мг, 1,11 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували за температури 0 °C протягом 1 год. Потім додавали PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 4 год. Суміш гасили 10 мл води й екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 10 мл). Водний шар очищали препаративною кислотною РХВТ з використанням колонки Boston Green ODS 150 мм × 30 мм, 5 мкм (елюент: вода (0,05 % HCl)-АЦН від 5 % до 35 % об./об.), й органічний шар очищали препаративною кислотною РХВТ з використанням колонки Boston Green ODS 150 мм × 30 мм, 5 мкм (елюент: вода (0,05 % HCl)-АЦН від 11 % до 41 % об./об.). Фракції, що містили зазначену в заголовку сполуку, об'єднували й знову

очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-АЦН від 14 % до 44 % об./об.). Нарешті, зазначену в заголовку сполуку додатково очищали препаративною ТШХ (CH_2Cl_2: MeOH = 10:1) з утворенням сполуки (10 мг, вихід 4 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{26}N_6O_2$, 406,2; отримане m/z 407,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,84 (шир. с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 7,49-7,44 (м, 1Н), 6,74-6,68 (м, 1Н), 5,13-4,96 (м, 1Н), 4,47-4,25 (м, 2Н), 4,21-4,16 (м, 1Н), 4,16-4,11 (м, 1Н), 3,78-3,60 (м, 2Н), 3,31-3,28 (м, 1Н), 2,58 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,42-2,25 (м, 2Н), 2,11-1,72 (м, 8Н), 1,45-1,28 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 43:

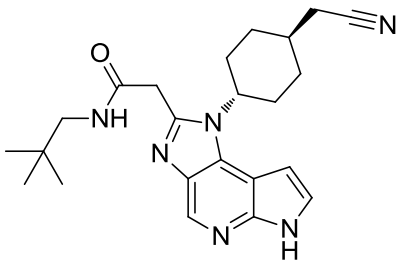
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-(піридин-4-ілоксі)етил)ацетамід



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 70 мг, 0,19 ммоль) і 2-(піридин-4-ілокси)етанаміну (54 мг, 0,39 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали РуBOP (152 мг, 0,292 ммоль) і ДІПЕА (0,101 мл, 0,584 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, і залишок очищали кислотною РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XRs5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК). Продукт розчиняли в n-BuOH і насиченому $NaHCO_3$ (водному). Органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували сумішшю n-BuOH і CH_2Cl_2 в співвідношенні 1:1. Об'єднані органічні шари сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували, концентрували до сухого залишку й очищали колонковою флеш-хроматографією й знову кислотною РВХТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки, яка все ще залишалася нечистою. Зазначену в заголовку сполуку потім розчиняли в n-BuOH і насиченому $NaHCO_3$ (водному). Органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували n-BuOH і потім EtOAc. Екстракти сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок розчиняли в 10 % MeOH у CH_2Cl_2 і фільтрували через шприцевий фільтр. Фільтрат концентрувати до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (18 мг, вихід 20 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{27}N_7O_2$, 457,2; отримане m/z 458,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,52 (с, 1Н), 8,32 (д, J=5,6 Гц, 2Н), 7,48 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 6,97 (д, J=6,1 Гц, 2Н), 6,81 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 4,51 (шир. с, 1Н), 4,18 (т, J=5,1 Гц, 2Н), 3,67 (т, J=5,1 Гц, 2Н), 2,53 (шир. с, 2Н), 2,44 (д, J=6,1 Гц, 2Н), 2,11-1,99 (м, 6Н), 1,47-1,34 (м, 3Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 44:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-неопентилацетамід

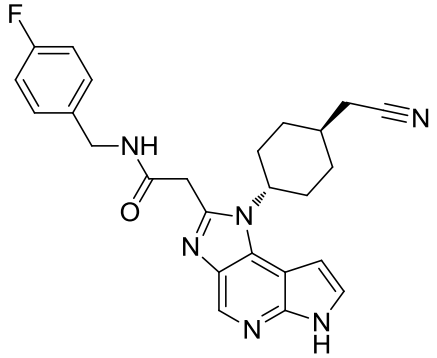


Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг, 0,557 ммоль), 2,2-диметилпропан-1-аміну (48,5 мг, 0,557 ммоль), РуBrOP (311 мг, 0,668 ммоль), ДІПЕА (144 мг, 1,11 ммоль) і ДМФА (10 мл) перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили 20 мл води й екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним $MgSO_4$ і концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки Phenomenex Synergi C_{18} 250 мм × 21,2 мм, 4 мкм (елюент: від 15 % до 45 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з

утворенням зазначеної в заголовку сполуки (19,5 мг, вихід 8 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{30}N_6O$, 406,25; отримане m/z 407,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,84 (шир. с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,26-8,19 (м, 1Н), 7,50-7,45 (м, 1Н), 6,74-6,69 (м, 1Н), 4,57-4,42 (м, 1Н), 4,06 (с, 2Н), 2,99-2,92 (м, 2Н), 2,59 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,41-2,29 (м, 2Н), 2,11-1,92 (м, 5Н), 1,46-1,30 (м, 2Н), 0,88 (с, 9Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 45:

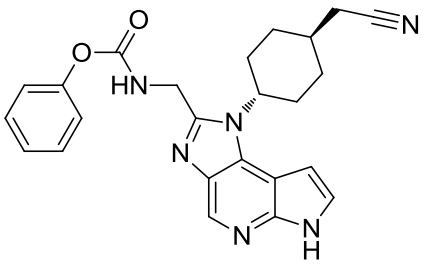
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-фторбензил)ацетамід



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 100 мг, 0,278 ммоль) і (4-фторфеніл)метанаміну (90 мг, 0,56 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали PyBOP (217 мг, 0,417 ммоль) і ДІПЕА (0,192 мл, 1,11 ммоль) та перемішували за кімнатної температури протягом 87 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, і залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (колонка з 12 г силікагелю, 30-100 % EtOAc у гептанах, потім 10 % MeOH у ДХМ) і кислотною РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Цей матеріал розчиняли в 10 % MeOH у CH_2Cl_2 і завантажували на 500 мг колонку з карбонатом SILICYCLE SPE-R66030B-03P (картридж SiliaBond для твердофазної екстракції для видалення кислоти) для видалення ТФК з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (43 мг, вихід 35 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{25}FN_6O$, 444,2; отримане m/z 445,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 11,70 (шир. с, 1Н), 8,58 (шир. с, 1Н), 8,33 (шир. с, 1Н), 7,47 (шир. с, 1Н), 7,20 (т, J=6,6 Гц, 2Н), 6,98-6,87 (м, 2Н), 6,78-6,71 (м, 1Н), 4,71 (шир. с, 1Н), 4,42 (д, J=5,6 Гц, 2Н), 4,11 (шир. с, 2Н), 2,68-2,47 (м, 2Н), 2,43 (д, J=6,1 Гц, 2Н), 2,25-1,82 (м, 5Н), 1,58-1,40 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 46:

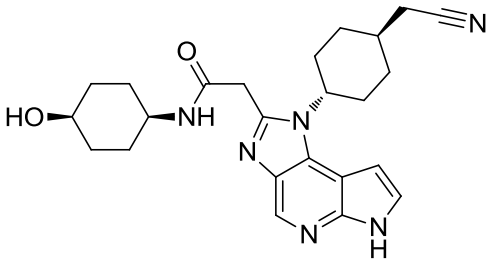
феніл ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат



Розчин, що складався з 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 300 мг, 0,870 ммоль), триетиламіну (440 мг, 4,35 ммоль), фенілкарбонохлоридату (136 мг, 0,870 ммоль) і CH_2Cl_2 (6 мл), перемішували за температури 10 °C протягом 0,5 год. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промивали водою (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Boston Green ODS 150 мм × 30 мм, 5 мкм (елюент: від 20 % до 50 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 10 мМ NH_4HCO_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (52 мг, вихід 14 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{24}N_6O_2$, 428,2; отримане m/z 429,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,90 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 8,49 (т, J = 5,6 Гц, 1Н), 7,48 (т, J = 2,8 Гц, 1Н), 7,43-7,35 (м, 2Н), 7,25-7,18 (м, 1Н), 7,11 (д, J = 7,6 Гц, 2Н), 6,76-6,70 (м, 1Н), 4,70 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 4,64-4,51 (м, 1Н), 2,59 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 2,43-2,31 (м, 2Н), 2,06-1,92 (м, 5Н), 1,48-1,33 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 47:

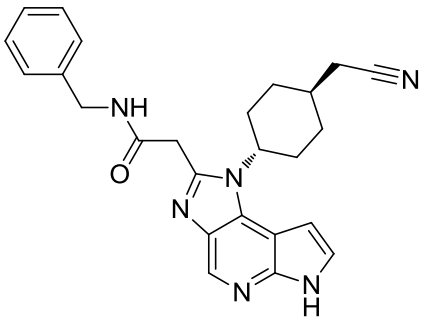
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1S,4S)-4-гідроксициклогексил)ацетамід



Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг, 0,557 ммоль), (1S,4S)-4-аміноциклогексанолу (64,1 мг, 0,557 ммоль), PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль), ДІПЕА (144 мг, 1,11 ммоль) і ДМФА (10 мл) перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили 20 мл води й екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним $MgSO_4$ і концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: від 11 % до 41 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (29 мг, вихід 12 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{30}N_6O_2$, 434,2; отримане m/z 435,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,82 (шир. с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,28-8,18 (м, 1Н), 7,41-7,46 (м, 1Н), 6,71-6,65 (м, 1Н), 4,43-4,40 (м, 1Н), 3,96-3,54 (м, 2Н), 3,70-3,54 (м, 2Н), 2,60-55 (м, 3Н), 2,40-2,25 (м, 2Н), 2,07-1,89 (м, 5Н), 1,67-1,54 (м, 4Н), 1,52-1,42 (м, 4Н), 1,41-1,28 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 48:

N-бензил-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід

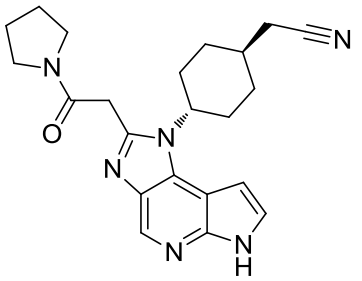


Стадія А: N-бензил-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід. Суміш етил 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 3, 65 мг, 0,13 ммоль), фенілметанаміну (133 мг, 1,24 ммоль) і NH_4NO_3 (26 мг, 0,33 ммоль) нагрівали за температури 65 °С протягом 25 год. Суміш очищали колонковою флеш-хроматографією (20–100 % EtOAc у гептанах, потім 10 % MeOH у CH_2Cl_2) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (67 мг, 92 %) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{31}H_{30}N_6O_3S$, 566,2; отримане m/z 567,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,80 (с, 1Н), 8,25-8,20 (м, 2Н), 7,85 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 7,59-7,42 (м, 3Н), 7,28-7,16 (м, 5Н), 6,83 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 4,41 (д, J=6,1 Гц, 2Н), 3,99 (с, 2Н), 2,41 (д, J=6,57 Гц, 2Н), 2,18-2,10 (м, 2Н), 2,05 (с, 2Н), 1,98 (шир. с, 2Н), 1,81 (шир. с, 2Н), 1,51-1,38 (м, 2Н).

Стадія В: N-бензил-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід. Розчин N-бензил-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетаміду (75 мг, 0,13 ммоль) у ТГФ (1 мл) і MeOH (1 мл) обробляли 3N NaOH (0,10 мл, 0,30 ммоль) протягом ночі за кімнатної температури. Після видалення розчинників у вакуумі залишок очищали за допомогою ОФ-РХВТ (від 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК. Цей матеріал розчиняли в MeOH і пропускали через колонку зі МР-смолою StratoSpheres SPE PL-HCO_3 (картридж для твердофазної екстракції для видалення кислоти), щоб видалити ТФК з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (32 мг, 56 %) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{26}N_6O$, 426,2; отримане m/z 427,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 11,25 (шир. с, 1Н), 8,60 (шир. с, 1Н), 8,00 (шир. с, 1Н), 7,48-7,41 (м, 1Н), 7,30-7,17 (м, 5Н), 6,73 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 4,66 (шир. с, 1Н), 4,47 (д, J=6,1 Гц, 2Н), 4,08 (с, 2Н), 2,54 (шир. с, 2Н), 2,42 (д, J=6,6 Гц, 2Н), 2,21-2,12 (м, 2Н), 2,12-1,94 (м, 1Н), 1,93-1,77 (м, 2Н), 1,56-1,37 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 49:

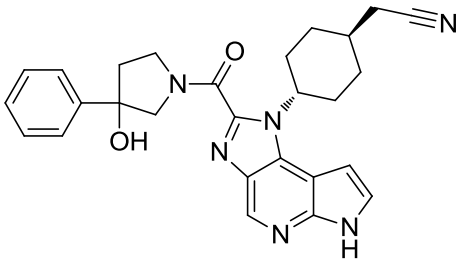
2-((1r,4r)-4-(2-(2-оксо-2-(піролідин-1-іл)етил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (130 мг, 0,362 ммоль) і піролідину (17 мг, 0,11 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали PyBOP (288 мг, 0,553 ммоль) і ДІПЕА (0,125 мл, 0,724 ммоль) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 42 год. Після видалення ДМФА у вакуумі залишок очищали РХВТ з оберненою фазою з утворенням фракцій, що містили зазначену в заголовку сполуку. Ці фракції розчиняли в n-BuOH. До цього розчину додавали $NaHCO_3$ (водний) й органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували n-BuOH (2 рази) й EtOAc (1 раз). Органічні екстракти сушили, фільтрували, концентрували до сухого залишку й очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (8 мг, вихід 6 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{26}N_6O$, 390,2; отримане m/z 391,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,53 (с, 1Н), 7,48 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 6,84 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 4,49 (шир. с, 1Н), 4,26-4,20 (м, 2Н), 3,70 (т, J=6,6 Гц, 2Н), 3,47 (т, J=7,1 Гц, 2Н), 2,65-2,48 (м, 4Н), 2,16-1,88 (м, 9Н), 1,56-1,42 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 50:

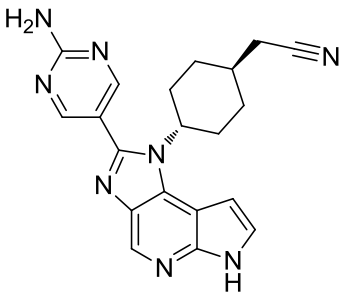
2-((1r,4r)-4-(2-(3-гідрокси-3-фенілпіролідин-1-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Етил 1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксилат (проміжна сполука 6, 100 мг, 0,203 ммоль) змішували з 3-фенілпіролін-3-олом (166 мг, 1,01 ммоль) і нагрівали за температури 80 °С. Через 3 год. реакційну суміш концентрували. Залишок розчиняли в МеОН/ТГФ/NaOH (1 М) (3 мл/3 мл/3 мл) і нагрівали за температури 80 °С протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й розподіляли між CH_2Cl_2 і H_2O (10 мл/10 мл). Органічний шар концентрували до сухого залишку й очищали колонковою флеш-хроматографією (10 % МеОН у CH_2Cl_2) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (12 мг, вихід 12 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{28}N_6O_2$, 468,2; отримане m/z 469,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 12,82-12,41 (м, 1Н), 8,74 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 7,73-7,32 (м, 6Н), 6,98-6,68 (м, 1Н), 5,18-4,89 (м, 1Н), 4,46-3,77 (м, 4Н), 2,59-1,89 (м, 12Н), 1,59-1,40 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 51:

2-((1r,4r)-4-(2-(2-амінопіримідин-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил

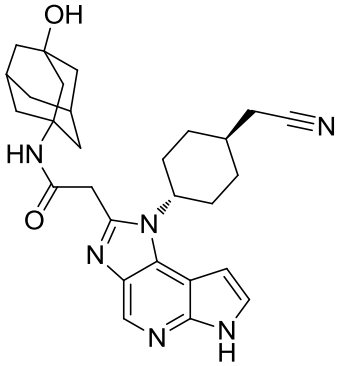


Розчин 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 220 мг, 0,501 ммоль), 2-амінопіримідин-5-карбальдегіду (185 мг, 1,50 ммоль), дитіоніту натрію (261 мг, 1,50 ммоль), ДМСО (2,5 мл) і води (0,15 мл) нагрівали до температури 100 °С протягом 3 годин. Додавали воду (20 мл), що призводило до утворення осаду, й фільтрували для збирання осаду. Осад перекристалізовували з 10 % ацетону/CH_2Cl_2 з утворенням неочищеного продукту (200 мг). Матеріал розчиняли в МеОН/ТГФ/NaOH

(1 М) (3 мл/3 мл/3 мл) і нагрівали за температури 80 °С протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й розподіляли між CH_2Cl_2 і H_2O (10 мл/10 мл). Органічний шар концентрували до сухого залишку й очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (40 мг, вихід 21 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{20}N_8$, 372,2; отримане m/z 373,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,96 (с, 1Н), 8,80-8,38 (м, 3Н), 7,52 (д, J = 3,4 Гц, 1Н), 7,26-7,04 (м, 2Н), 6,77 (д, J = 3,4 Гц, 1Н), 4,54-4,15 (м, 1Н), 2,63-2,35 (м, 4Н), 2,24-1,85 (м, 5Н), 1,52-1,24 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 52:

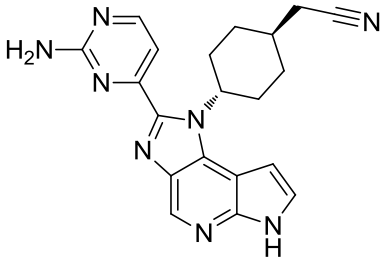
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1s,3r,5R,7S)-3-гідроксіадамантан-1-іл)ацетамід



Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг, 0,557 ммоль), (1S,3R,5R,7S)-3-аміноадамантан-1-олу гідрохлориду (113 мг, 0,557 ммоль), ДІПЕА (144 мг, 1,11 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували за температури 0 °С протягом 1 год. Потім додавали PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакцію гасили з використанням 10 мл води та очищали за допомогою препаративної основної РХВТ з використанням колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-АЦН від 22 % до 32 % об./об.) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (30,1 мг, вихід 11 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (IEP): розрахована маса для $C_{28}H_{34}N_6O_2$, 486,3; отримане m/z 487,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,84 (шир. с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 7,93 (шир. с, 1Н), 7,47-7,44 (м, 1Н), 6,72-6,68 (м, 1Н), 4,51 (с, 1Н), 4,49-4,39 (м, 1Н), 3,93 (шир. с, 2Н), 2,61 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,41-2,28 (м, 2Н), 2,12 (шир. с, 2Н), 2,05-1,92 (м, 5Н), 1,89-1,77 (м, 6Н), 1,58-1,34 (м, 8Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 53:

2-((1r,4r)-4-(2-(2-амінопіримідин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил



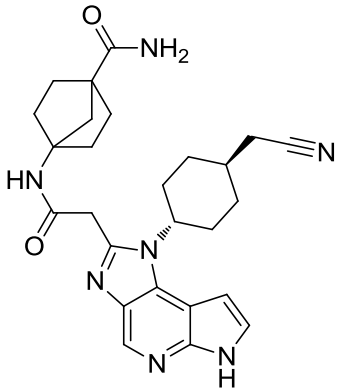
Стадія А: 2-((1r,4r)-4-(2-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Розчин 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 400 мг, 1,00 ммоль), 2-(метилтіо)піримідин-4-карбальдегіду (463 мг, 3,00 ммоль), дитіоніту натрію (523 мг, 3,00 ммоль), ДМСО (2,5 мл) і води (0,15 мл) нагрівали до температури 100 °С протягом 3 годин. Додавали воду (20 мл), що призводило до утворення осаду, й фільтрували для збирання осаду. Осад перекристалізовували з 10 % ацетону/CH_2Cl_2 з утворенням неочищеного продукту (200 мг). Матеріал розчиняли в МеОН/ТГФ/NaOH (1 М) (3 мл/3 мл/3 мл) і нагрівали за температури 80 °С протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й розподіляли між CH_2Cl_2 і H_2O (10 мл/10 мл). Органічний шар концентрували до сухого залишку й очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (40 мг, вихід 21 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{21}N_7S$, 403,2; отримане m/z 404,2 $[M+H]^+$.

Стадія В: 2-((1r,4r)-4-(2-(2-амінопіримідин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридину-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (100 мг, 0,248 ммоль) і 3-хлорпероксибензойної кислоти (85,5 мг, 0,496 ммоль) у ТГФ (10 мл) перемішували протягом 3 год. Потім додавали NH_4OH (5 М, 2 мл)

і реакційну суміш нагрівали за температури 100 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й розподіляли між CH_2Cl_2/H_2O (5 мл/5 мл). Органічний шар концентрували до сухого залишку, і залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (10 % MeOH в CH_2Cl_2) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (10 мг, вихід 11 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{20}N_8$, 372,2; отримане m/z 373,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,67 (с, 1H), 8,46 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 5,57-5,38 (м, 1H), 2,77-2,58 (м, 2H), 2,53 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,22-2,04 (м, 5H), 1,59-1,39 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 54:

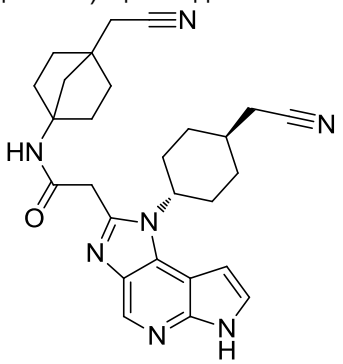
4-(2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамідо)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамід



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг, 0,557 ммоль), 4-амінобіцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксаміду гідрохлориду (106 мг, 0,557 ммоль) і ДІПЕА (0,291 мл, 1,67 ммоль) у сухому ДМФА (5 мл) додавали PyBrOP (285 мг, 0,612 ммоль) за температури 0 °C. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 год. Суміш гасили 10 мл води й екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Як органічну, так і водну фази концентрували для отримання неочищеного залишку, який очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 × 30 мм × 5 мкм (елюент: від 14 % до 44 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (36,3 мг, вихід 13 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{31}N_7O_2$, 473,3; отримане m/z 474,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,83 (шир. с, 1H), 8,53-8,46 (м, 2H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,07 (шир. с, 1H), 6,79 (шир. с, 1H), 6,70 (шир. с, 1H), 4,45 (шир. с, 1H), 3,96 (с, 2H), 2,62-2,57 (м, 2H), 2,40-2,28 (м, 2H), 2,09-1,91 (м, 5H), 1,91-1,74 (м, 6H), 1,73-1,61 (м, 2H), 1,61-1,51 (м, 2H), 1,45-1,32 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 55:

N-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід



Стадія А: диметил циклопентан-1,3-дикарбоксилат. Розчин циклопентан-1,3-дикарбонової кислоти (70,0 г, 443 ммоль) і безводного метанолу (300 мл) охолоджували до температури 0 °C на бані з крижаною водою. По краплях додавали концентровану сірчану кислоту (14 мл), підтримуючи температуру < 15 °C. Після додавання реакційну суміш нагрівали до температури 90 °C і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку. Залишок обробляли з використанням МТБЕ (500 мл) і H_2O (100 мл). Водний шар відділяли й екстрагували з використанням МТБЕ (2 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (2 × 100 мл), соляним розчином (100 мл), сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (72,5 г, 88 %) у вигляді блідо-жовтої олії. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,65 (с, 6H), 2,84-2,72 (м, 2H), 2,26-2,17 (м, 1H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,96-1,88 (м, 4H).

Стадія B: диметил біцикло[2.2.1]гептан-1,4-дикарбоксилат. н-Бутиллітій (2,5 М у гексані, 419,0 мл, 1048 ммоль) повільно додавали до розчину діізопропіламіну (152 мл, 1090 ммоль) і безводного ТГФ (1000 мл) за температури -78 °C (сухий лід/ацетон) в атмосфері N_2. Після цього реакційну суміш перемішували протягом 0,5 години за температури 0 °C, а потім охолоджували до температури -78 °C. Через крапельну лійку додавали ДМПД (404 мл, 3350 ммоль). Потім через крапельну лійку повільно додавали розчин диметилциклопентан-1,3-дикарбоксилату (78,0 г, 419 ммоль) і безводний ТГФ (300 мл). Реакційну суміш нагрівали до температури 0 °C і перемішували протягом 30 хвилин, потім охолоджували до температури -78 °C і обробляли розчином 1-бром-2-хлоретану (59,0 мл, 712 ммоль) і безводним ТГФ (200 мл). Реакційну суміш залишали повільно нагріватися до кімнатної температури й перемішували за кімнатної температури протягом 12 годин. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (400 мл). Реакційну суміш розводили етилацетатом (500 мл), відділяли органічний шар і додатково екстрагували водний шар етилацетатом (2 × 500 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином (2 × 300 мл), сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок фільтрували через шар силікагелю й промивали етилацетатом (2000 мл). Фільтрат концентрували до сухого залишку й залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (петролейний етер/етилацетат, від 30 : 1 до 20 : 1, елюювання градієнтом) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (48,5 г, 54 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 3,69 (с, 6H), 2,08-1,99 (м, 4H), 1,91 (с, 2H), 1,73-1,63 (м, 4H).

Стадія C: 4-(метоксикарбоніл)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота. До розчину диметил біцикло[2.2.1]гептан-1,4-дикарбоксилату (27,3 г, 129 ммоль) і ТГФ (700 мл) за температури 0 °C повільно додавали розчин гідроксиду натрію (5,145 г, 128,6 ммоль) в метанолі (80 мл) і перемішували реакційну суміш протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й розтирали залишок з МТБЕ (15 мл). Осад збирали шляхом фільтрації, промивали з використанням МТБЕ (5 мл) і розчиняли в 100 мл H_2O. Розчин підкислювали до рівня pH = 4 з використанням 2 М HCl. Осад збирали шляхом фільтрації й сушили у вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (13,0 г, 51,0 %) у вигляді білої твердої речовини. Фільтрат екстрагували етилацетатом (3 × 75 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином (50 мл), сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку з отриманням другої фракції зазначеної в заголовку сполуки (8,0 г, 31 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,21 (шир. с, 1H), 3,59 (с, 3H), 1,94-1,86 (м, 4H), 1,74 (с, 2H), 1,61-1,54 (м, 4H).

Стадія D: метил 4-(((бензилокси)карбоніл)аміно)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат. До розчину 4-(метоксикарбоніл)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти (13,0 г, 65,6 ммоль), ДІПЕА (22,8 мл, 131 ммоль) і безводного толуолу (200 мл) додавали дифенілфосфорилазид (17,1 мл, 78,6 ммоль), і реакційну суміш перемішували за температури 110 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури 50 °C, додавали бензиловий спирт (13,6 мл, 131 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі за температури 110 °C. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, розчиняли в МТБЕ (250 мл) і промивали з використанням H_2O (150 мл). Органічний шар відокремлювали й водний шар екстрагували з використанням МТБЕ (2 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином (100 мл), сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (петролейний етер/етилацетат, від 10:1 до 5:1, елюювання градієнтом) з отриманням неочищеного продукту (28,5 г) у вигляді блідо-жовтої олії. Продукт додатково очищали шляхом препаративної кислої РХВТ з використанням колонки Phenomenex Synergi Max-RP 250 × 50 мм × 10 мкм (елюент: від 38 % до 68 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,1 % ТФК). Очищені фракції об'єднували й у вакуумі видаляли леткі речовини. Залишок розводили з використанням H_2O (80 мл), рівень pH розчину доводили до показника pH = 8 з використанням насиченого водного розчину $NaHCO_3$ і отриманий розчин екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (3 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином (75 мл), сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (17,3 г, 85 %) у вигляді безбарвної олії. МС (IEP): розрахована маса для $C_{17}H_{21}NO_4$, 303,2; отримане m/z 303,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,56 (шир. с, 1H), 7,37-7,30 (м, 5H), 4,97 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 1,90-1,80 (м, 6H), 1,65-1,59 (м, 4H).

Стадія E: метил 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат. Суміш метил 4-(((бензилокси)карбоніл)аміно)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилату (17 г, 56 ммоль), ди-трет-бутил дикарбонату (18,35 г, 84,06 ммоль), MeOH (200 мл) і вологого Pd/C (4 г, 10 мас.%, 50 % H_2O) додавали до круглодонної колби об'ємом 500 мл під тиском водню з балону (13 фунтів на кв. дюйм) і перемішували за кімнатної температури протягом 72 годин. Каталізатор відфільтровували й фільтрат концентрували до сухого залишку. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (петролейний етер/етилацетат, від 20 : 1 до 1 : 1, елюювання градієнтом) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (12,0 г, 79,5 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,04 (шир. с, 1H), 3,57 (с, 3H), 1,93-1,78 (м, 4H), 1,77 (с, 2H), 1,63-1,53 (м, 4H), 1,35 (с, 9H).

Стадія F: 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота. До розчину метил 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилату (5,0 г, 19 ммоль), ТГФ (40 мл) і MeOH (20 мл) додавали за кімнатної температури водний розчин гідроксиду натрію (1,0 М, 46,4 мл, 46,4 ммоль) і перемішували реакційну суміш за кімнатної температури протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок розводили з використанням H_2O (20 мл), підкислювали до рівня pH = 4-5 з використанням 2 М HCl з отриманням осаду. Осад розчиняли в 150 мл етилацетату, промивали соляним розчином (45 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (4,74 г, вихід 100 %) у вигляді білої твердої речовини, яку безпосередньо використовували на наступній стадії. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,06 (шир. с, 1H), 7,00 (шир. с, 1H), 1,87-1,73 (м, 6H), 1,58-1,50 (м, 4H), 1,35 (с, 9H).

Стадія G: трет-бутил (4-(гідроксиметил)біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)карбамат. До розчину 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)біцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти (4,74 г, 18,6 ммоль) і безводного ТГФ (50 мл) за температури 0 °C в атмосфері азоту повільно додавали розчин комплексу борантетрагідрофурану (1,0 М, 37,1 мл, 37,1 ммоль). Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. До суміші повільно додавали воду (30 мл) і перемішували протягом додаткових 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок розводили етилацетатом (50 мл), промивали з використанням H_2O (15 мл) і соляним розчином (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (петролейний етер/етилацетат, 2:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (4,0 г, вихід 89 %) у вигляді білої твердої речовини. ТШХ (петролейний етер/етилацетат, 2:1), R_f = 0,5. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 6,88 (шир. с, 1H), 4,38 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 3,36 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 1,73 (шир. с, 2H), 1,64-1,49 (м, 4H), 1,42 (с, 2H), 1,39-1,33 (м, 9H), 1,25-1,16 (м, 2H).

Стадія H: (4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)метил метансульфонат. До розчину трет-бутил (4-(гідроксиметил)біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)карбамату (2,0 г, 8,3 ммоль) і безводного CH_2Cl_2 (30 мл) додавали піридин (2,7 мл, 33 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до температури 0 °C, додавали метансульфонілхлорид (2,0 мл, 25,0 ммоль) і перемішували суміш протягом 3 годин за кімнатної температури. Реакцію розбавляли з використанням CH_2Cl_2 (50 мл) та водою (30 мл). Органічний шар відділяли, промивали соляним розчином (15 мл), сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (петролейний етер/етилацетат, від 5:1 до 1:1, елюювання градієнтом) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,58 г, 97 %) у вигляді білої твердої речовини. ТШХ (петролейний етер/етилацетат, 1:1), R_f = 0,85. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 4,73 (шир. с, 1H), 4,21 (с, 2H), 2,98 (с, 3H), 1,93-1,90 (м, 2H), 1,78-1,62 (м, 6H), 1,53-1,34 (м, 11H).

Стадія I: трет-бутил (4-(ціанометил)біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)карбамат. До розчину (4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)метилметансульфонату (2,58 г, 8,07 ммоль) і ДМСО (25 мл) додавали ціанід натрію (1,20 г, 24,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури 100 °C і перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш розводили з використанням 50 мл води й екстрагували з використанням етилацетату (3 × 40 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином (20 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (петролейний етер/етилацетат, 5:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,8 г, вихід 89 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,00 (шир. с, 1H), 2,67 (с, 2H), 1,82 (шир. с, 2H), 1,69-1,52 (м, 6H), 1,47-1,40 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

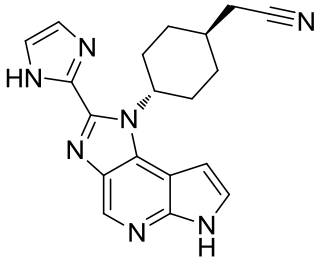
Стадія J: 2-(4-амінобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)ацетонітрилгідрохлорид. До суспензії трет-бутил (4-(ціанометил)біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)карбамату (850 мг, 3,40 ммоль) і етилацетату (2 мл) за температури 0 °C додавали розчин HCl у етилацетаті (4,0 М, 10 мл, 40 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 2 годин суміш концентрували в умовах зниженого тиску до сухого залишку. Залишок розтирали з МТБЕ (5 мл) і виділяли суспензію шляхом фільтрації. Осад на фільтрі промивали з використанням МТБЕ (1 мл) і сушили в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (450 мг, 71 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (IEP): розрахована маса для $C_9H_{14}N_2$ 150,12; отримане m/z 151,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (шир. с, 3H), 2,78 (с, 2H), 1,90-1,77 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 4H), 1,60 (с, 2H), 1,56-1,46 (м, 2H).

Стадія K: N-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід. До розчину 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату натрію (проміжна сполука 4, 300 мг, 0,835 ммоль), гідрохлориду 2-(4-амінобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)ацетонітрилу (138 мг, 0,918 ммоль) і ДІПЕА (0,291 мл, 1,67 ммоль) у сухому ДМФА (6 мл) додавали PyBrOP (428 мг, 0,918 ммоль) за температури 0 °C. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 12 год. Суміш гасили 10 мл води й екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали шляхом препаративної РХВТ з використанням колонки Xtimate C_{18} 150 × 25 мм × 5

мкм (елюент: 23 %-33 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 10 мМ NH_4HCO_3) і шляхом препаративної ТШХ (дихлорметан : метанол = 15:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (36,6 мг, вихід 9 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{31}N_7O$, 469,3; отримане m/z 470,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,53 (с, 1Н), 7,48 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 6,84 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 4,47 (шир. с, 1Н), 4,07-4,02 (м, 2Н), 2,63 (с, 2Н), 2,61-2,50 (м, 4Н), 2,18-1,98 (м, 7Н), 1,94-1,84 (м, 2Н), 1,82 (с, 2Н), 1,79-1,68 (м, 2Н), 1,62-1,43 (м, 4Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 56:

2-((1r,4r)-4-(2-(1Н-імідазол-2-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил

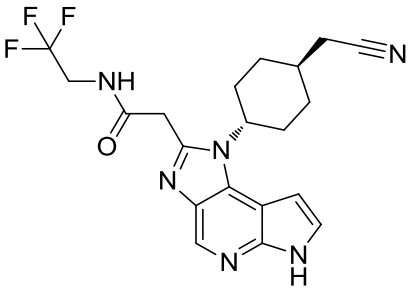


Стадія А. 2-((1r,4r)-4-(2-(1Н-імідазол-2-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До 20 мл флакону для мікрохвильового реактора додавали 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 1, 215 мг, 0,489 ммоль) й імідазол-2-карбоксальдегід (123 мг, 1,25 ммоль) у вигляді твердих речовин. Додавали ДМСО (2,4 мл), МеОН (2,4 мл) і дистильовану воду (1,2 мл) з утворенням суміші жовтого кольору. Додавали гідросульфіт натрію (282 мг, 1,62 ммоль) у вигляді твердої речовини й флакон герметизували. Флакон поміщали до попередньо нагрітого до температури 100 °С нагрівального блока на 2 год. Реакційну суміш фільтрували для збору твердих речовин, які в результаті аналізу продемонстрували, що вони містили продукт й основну домішку. Реакційну суміш очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (47 мг, вихід 20 %) у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{23}N_7O_2S$, 485,2; отримане m/z 486,2 $[M+H]^+$.

Стадія В: 2-((1r,4r)-4-(2-(1Н-імідазол-2-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням умов, аналогічних описаним у прикладі 1, стадія В, з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-(1Н-імідазол-2-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (215 мг, 0,49 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамиду, і залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент = 0-5 % 2 N NH_3 в МеОН/ЕА, 12 КО) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (15 мг, вихід 45 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{19}H_{19}N_7$, 345,2; отримане m/z 346,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 13,20 (с, 1Н), 12,00 (с, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 7,53 (т, J = 3,0 Гц, 1Н), 7,40-7,18 (м, 2Н), 6,81 (дд, J = 3,6, 1,9 Гц, 1Н), 6,34 (с, 1Н), 2,62 (д, J = 6,2 Гц, 2Н), 2,58-2,43 (м, 2Н), 2,14-1,91 (м, 5Н), 1,49-1,31 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 57:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2,2,2-трифторетил)ацетамід

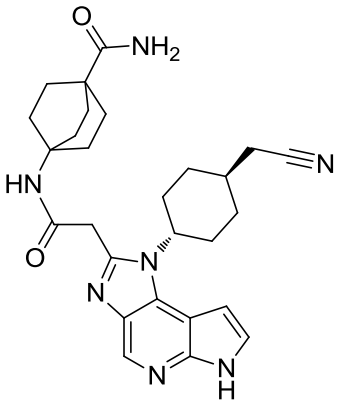


PyBrOP (311 мг, 0,670 ммоль) за температури 0 °С (лід/вода) додавали до розчину, що складався з натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг, 0,560 ммоль), 2,2,2-трифторетиламіну (55 мг, 0,56 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (144 мг, 1,11 ммоль) і диметилформамід (10 мл). Суміш перемішували протягом ночі з поступовим нагріванням до кімнатної температури, потім гасили H_2O (10 мл) й екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску, очищали препаративною РХВТ з використанням колонки DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: від 20 % до 50 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з отриманням неочищеного продукту. Продукт ліофілізували до сухого

залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (14 мг, 6 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP): R_T = 3,55 хв., розрахована маса для $C_{20}H_{21}F_3N_6O$: 418,17, отримане m/z 419,1 $[M+H]^+$. Аналітичну обернено-фазову РХ-МС проводили з використанням колонки Phenomenex Luna-C18, 50 × 2 мм × 5 мкм зі швидкістю потоку 0,8 мл/хв., елюючи з градієнтом від 0 % до 85 % ацетонітрилу, що містив 0,05 % ТФК (розчинник B), і води, що містила 0,1 % ТФК (розчинник A). Композицію елюенту витримували при 100 % A протягом 1 хвилини з подальшим збільшенням до 60 % B протягом 4 хвилин. Концентрацію елюенту додатково збільшували до 85 % B протягом 2,5 хвилин, а потім повертали до 100 % A протягом 2 хвилин. Загальний час аналізу склав 10 хвилин. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (шир. с, 1H), 9,03-8,95 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,50-7,46 (м, 1H), 6,75-6,69 (м, 1H), 4,53-4,39 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 4,04-3,92 (м, 2H), 2,59 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,43-2,26 (м, 2H), 2,11-1,91 (м, 5H), 1,48-1,30 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 58:

4-(2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамідо)біцикло[2.2.2]октан-1-карбоксамід



Стадія A: трет-бутил (4-(хлоркарбоніл)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)карбамат. Оксалілхлорид (0,61 мл, 7,2 ммоль) повільно додавали до розчину 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)біцикло[2.2.2]октан-1-карбонової кислоти (1,3 г, 4,8 моль) й безводного CH_2Cl_2 (30 мл) за температури 0 °C. Потім додавали 4 краплі ДМФА і реакційну суміш перемішували протягом 1,5 год. за температури 0 °C. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (1,36 г, вихід 98 %) у вигляді твердої речовини білого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія B: трет-бутил (4-карбамоїлбіцикло[2.2.2]октан-1-іл)карбамат. трет-бутил(4-(хлоркарбоніл)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)карбамат (1,36 г, 4,73 ммоль) і безводний CH_2Cl_2 (40 мл) додавали до тригорлої колби об'ємом 100 мл й охолоджували до температури 0 °C (лід/вода). Через реакційну суміш барботували газоподібний аміак протягом 25 хвилин і перемішували протягом 5 хвилин за кімнатної температури, а потім розбавляли водою (20 мл). Органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (15 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (25 мл), соляним розчином (25 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (260 мг, вихід 20 %), яку використовували без подальшого очищення. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,89 (шир. с., 1H), 6,66 (шир. с., 1H), 6,36 (шир. с., 1H), 1,73-1,59 (м, 12H), 1,32 (с, 9H).

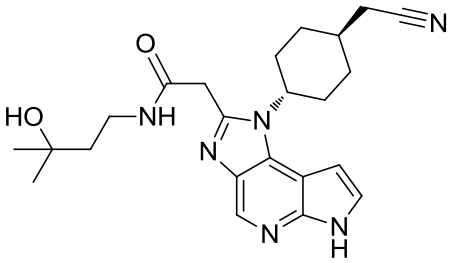
Стадія C: 4-амінобіцикло[2.2.2]октан-1-карбоксаміду гідрохлорид. До розчину трет-бутил (4-карбамоїлбіцикло[2.2.2]октан-1-іл)карбамату (260 мг, 0,969 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл) додавали HCl в етилацетаті (4 M, 4 мл) за температури 0 °C і перемішували за температури 0 °C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, розчиняли у воді (5 мл) і промивали етилацетатом (5 мл × 2). Водну фазу концентрували до сухого залишку й ліофілізували з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (150 мг, вихід 75 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,23 (шир. с, 3H), 7,05 (шир. с, 1H), 6,82 (шир. с, 1H), 1,71 (шир. с, 12H).

Стадія D: 4-(2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамідо)біцикло[2.2.2]октан-1-карбоксамід. До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг, 0,557 ммоль), 4-амінобіцикло[2.2.2]октан-1-карбоксаміду гідрохлориду (114 мг, 0,557 ммоль) і ДІПЕА (0,291 мл, 1,67 ммоль) у сухому ДМФА (5 мл) додавали PyBrOP (285 мг, 0,612 ммоль) за температури 0 °C. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 год. Суміш гасили 10 мл води й екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Як органічну, так і водну фази концентрували й отриманий залишок очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 × 30 мм × 5 мкм (елюент: від 14 % до 44 % (об./об.) MeOH і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (39,5 мг, вихід 14 %) у вигляді твердої речовини жовтого

кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{33}N_7O_2$, 487,3; отримане m/z 488,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,83 (шир. с, 1Н), 8,48 (с, 1Н), 7,90 (шир. с, 1Н), 7,48-7,44 (м, 1Н), 6,94 (шир. с, 1Н), 6,74-6,67 (м, 2Н), 4,41 (шир. с, 1Н), 3,92 (с, 2Н), 2,63-2,57 (м, 2Н), 2,39-2,28 (м, 2Н), 2,08-1,91 (м, 5Н), 1,90-1,78 (м, 6Н), 1,78-1,66 (м, 6Н), 1,44-1,32 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 59:

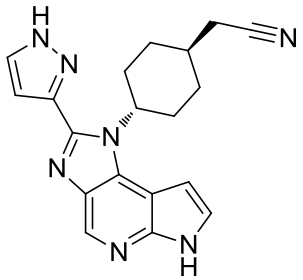
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(3-гідрокси-3-метилбутил)ацетамід



Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг, 0,557 ммоль), 4-аміно-2-метилбутан-2-олу (57,4 мг, 0,557 ммоль), PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль), ДІПЕА (144 мг, 1,11 ммоль) і ДМФА (10 мл) перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили 20 мл води й екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним $MgSO_4$ і концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: від 8 % до 38 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (15,2 мг, вихід 6 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{30}N_6O_2$, 422,2; отримане m/z 423,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,55 (шир. с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,01-7,53 (м, 1Н), 7,47-7,41 (м, 1Н), 6,76-6,71 (м, 1Н), 4,59-4,48 (м, 1Н), 4,05-3,97 (м, 1Н), 3,98 (шир. с, 2Н), 3,27-3,18 (м, 2Н), 2,59-2,56 (м, 2Н), 2,42-2,32 (м, 2Н), 2,08-1,97 (м, 5Н), 1,65-1,57 (м, 2Н), 1,51-1,37 (м, 2Н), 1,16-1,10 (м, 6Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 60:

2-((1r,4r)-4-(2-(1Н-піразол-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил

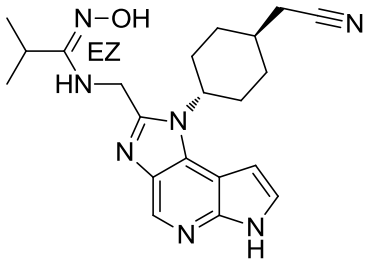


Стадія А: 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(1Н-піразол-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До 20 мл флакону для мікрохвильового реактора додавали 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 1, 150 мг, 0,341 ммоль) і 1Н-піразол-3-карбальдегід (54 мг, 0,56 ммоль) у вигляді твердих речовин. Додавали ДМСО (1,7 мл), МеОН (1,7 мл) і дистильовану воду (0,9 мл) з утворенням суміші жовтого кольору. Додавали гідросульфіт натрію (134 мг, 0,770 ммоль) у вигляді твердої речовини й флакон герметизували. Флакон поміщали до попередньо нагрітого до температури 100 °С нагрівального блока й нагрівали протягом 3 год. Флакон охолоджували до кімнатної температури й реакційну суміш додавали до 50 мл води при перемішуванні. Утворювалася тверда речовина коричневого кольору, яку збирали фільтрацією й сушили протягом ночі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (84 мг, вихід 51 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{23}N_7O_2S$, 485,57; отримане m/z 485,9 $[M+H]^+$.

Стадія В: 2-((1r,4r)-4-(2-(1Н-піразол-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія В, з використанням 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(1Н-піразол-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (84 мг, 0,17 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил))циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамиду, і залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (0-10 % 2N NH_3 в МеОН/ДХМ) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (21 мг, вихід 35 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{19}H_{19}N_7$, 345,4; отримане m/z 345,9 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,61 (с, 1Н), 7,86 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 7,51 (д, J = 3,5 Гц, 1Н), 6,94 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 6,90 (д, J = 3,5 Гц, 1Н), 5,78-5,42 (м, 1Н), 2,72-2,59 (м, 2Н), 2,53 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,19-1,97 (м, 5Н), 1,55-1,37 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 61:

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксіізобутирімідамід



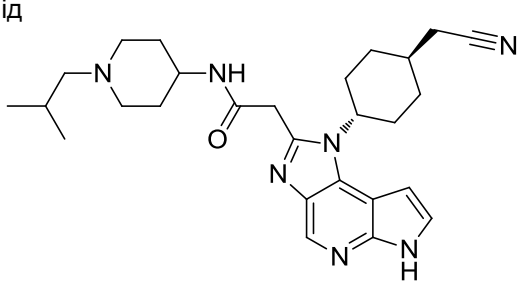
Стадія A: Ізобутиральдегіду оксим. Суміш ізобутиральдегіду (2,00 г, 27,7 ммоль), гідрохлориду гідроксиламіну (5,78 г, 83,2 ммоль), ацетату натрію (6,83 г, 83,2 ммоль), етанолу (100 мл) і води (20 мл) перемішували за температури 70 °C протягом 10 год. EtOH видаляли в умовах зниженого тиску й додавали воду (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (30 мл × 2). Об'єднані екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й випаровували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (2,00 г, вихід 83 %, містила 30 % ізомеру). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 2,56-2,45 (м, 1H), 1,09 (д, J = 7,2 Гц, 6H). Ізомер: ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,54 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,27-3,16 (м, 1H), 1,07 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

Стадія B: N-гідроксіізобутирімідоїлхлорид. Суміш ізобутиральдегідоксиму (2,0 г, 23 ммоль), N-хлорсукциніміду (6,1 г, 46 ммоль) і ДМФА (20 мл) перемішували протягом 2 год. за температури 10 °C в атмосфері N_2. Додавали воду (20 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (20 мл). Екстракт сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й випаровували до сухого залишку в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (етилацетат у петролейному етері, 0-15 %) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (1,0 г, 32 %). 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,70 (с, 1H), 2,87-2,75 (м, 1H), 1,21 (д, J = 7,2 Гц, 6H).

Стадія C: (EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксіізобутирімідамід. Розчин гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 200 мг, 0,580 ммоль), N-гідроксіізобутирімідоїлхлориду (71 мг, 0,58 ммоль), триетиламіну (0,243 мл, 1,74 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували протягом 2 год. за температури 10 °C. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, і залишок промивали ацетонітрилом (5 мл) фільтруванням з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (15 мг, 6 %). Фільтрат очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки Gemini 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: від 20 % до 50 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) і потім препаративною кислотною РХВТ з колонкою Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: від 5 % до 35 % (об./об.) CH_3CN і водн. HCl (0,006 N). Чисті фракції з другого очищення РХВТ збирали, доводили до pH = 7-8 насиченим водним $NaHCO_3$ і леткі речовини видаляли в умовах зниженого тиску. Тверду речовина білого кольору, що випала в осад, відфільтровували, промивали водою (2 мл × 3) й ліофілізували до сухого залишку з утворенням другої порції зазначеної в заголовку сполуки (40 мг, вихід 17 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{27}N_7O$, 393,23; отримане m/z 394,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,88 (с, 1H), 9,20 (шир. с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,47 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 6,23 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,74-4,59 (м, 3H), 2,89-2,80 (м, 1H), 2,60 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,42-2,25 (м, 2H), 2,07-1,87 (м, 5H), 1,56-1,42 (м, 2H), 1,00 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 62:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1-ізобутилпіперидин-4-іл)ацетамід

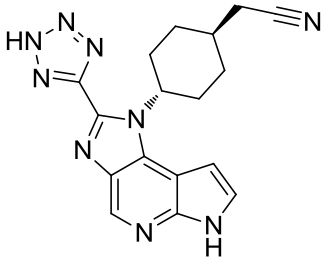


Суміш етил 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 3, 300 мг, 0,59 ммоль) і 1-ізобутилпіперидин-4-аміну (976 мг, 5,93 ммоль) нагрівали за температури 125 °C у мікрохвильовому реакторі протягом 22 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім додавали 1,4-діоксан (2,37 мл) і 3N KOH (1,58 мл). Флакон нагрівали за температури 80 °C протягом 2 год. у мікрохвильовому

реакторі, потім очищали основною РХВТ з використанням колонки Xbridge Prep OBD C_{18} 50 мм x 100 мм, 5 мкм (елюент = 0-100 % водний NH_4OH/АЦН (10 хв.)) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (111 мг, вихід 39 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{37}N_7O$, 475,31; отримане m/z 476,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,54 (с, 1Н), 7,49 (д, J = 3,5 Гц, 1Н), 6,86 (д, J = 3,5 Гц, 1Н), 4,54 (с, 1Н), 4,11-4,04 (м, 1Н), 3,75-3,64 (м, 1Н), 2,89 (д, J = 11,8 Гц, 2Н), 2,63-2,54 (м, 3Н), 2,19-1,78 (м, 13Н), 1,69-1,44 (м, 4Н), 0,97-0,88 (м, 7Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 63:

2-((1r,4r)-4-(2-(2Н-тетразол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил

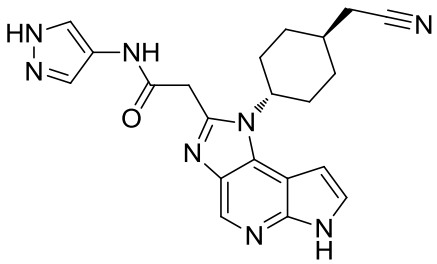


Стадія А: 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(2Н-тетразол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До 20 мл флакону для мікрохвильового реактору додавали 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 1, 200 мг, 0,455 ммоль) і 2Н-тетразол-5-карбальдегід (97 мг, 0,998 ммоль) у вигляді твердих речовин. Додавали ДМСО (2,2 мл), МеОН (2,2 мл) і дистильовану воду (1,2 мл) з утворенням суміші жовтого кольору. Додавали гідросульфіт натрію (285 мг, 1,64 ммоль) у вигляді твердої речовини й флакон герметизували. Флакон поміщали до попередньо нагрітого до температури 100 °С нагрівального блока на 4 год. Реакційну суміш виливали у воду, в результаті чого утворювався осад, який фільтрували з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (199 мг, вихід 89 %) у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору, яку використовували без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{21}N_9O_2S$, 487,15; отримане m/z 488,2 $[M+H]^+$.

Стадія В: 2-((1r,4r)-4-(2-(2Н-тетразол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням умов, аналогічних описаним у прикладі 1, стадія В, з використанням 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(2Н-тетразол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (199 мг, 0,41 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил))циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду, і залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (0-30 % 2 N NH_3 в МеОН/ЕА з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (12 мг, вихід 8 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{17}H_{17}N_9$, 347,16; отримане m/z 348,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,57 (с, 1Н), 7,43 (т, J = 2,8 Гц, 1Н), 6,82 (т, J = 3,0 Гц, 1Н), 5,13-4,90 (м, 1Н), 2,55-2,29 (м, 3Н), 2,10-1,83 (м, 4Н), 1,43-1,13 (м, 4Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 64:

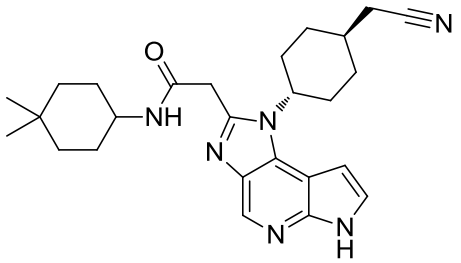
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1Н-піразол-4-іл)ацетамід



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 100 мг, 0,278 ммоль) і 1Н-піразол-4-аміну (50,0 мг, 0,602 ммоль) у ДМФА (1,2 мл) додавали PyBrOP (217 мг, 0,417 ммоль) і ДІПЕА (0,144 мл, 0,835 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. ДМФА видаляли в умовах зниженого тиску, і залишок очищали колонковою флеш-хроматографією і РХВТ з оберненою фазою з утворенням продукту у вигляді солі ТФК. Цей матеріал розчиняли в 10 % МеОН у CH_2Cl_2 й для видалення ТФК пропускали через 500 мг колонку з карбонатом SILICYCLE SPE-R66030B-03P (картридж SiliaBond для твердофазної екстракції для видалення кислоти) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (37,0 мг, вихід 33 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{22}N_8O$, 402,19; отримане m/z 403,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,55 (с, 1Н), 7,92 (шир. с, 1Н), 7,65 (шир. с, 1Н), 7,48 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 6,83 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 4,59 (шир. с, 1Н), 4,26-4,20 (м, 1Н), 2,63-2,43 (м, 4Н), 2,17-2,00 (м, 6Н), 1,44 (к, J=11,8 Гц, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 65:

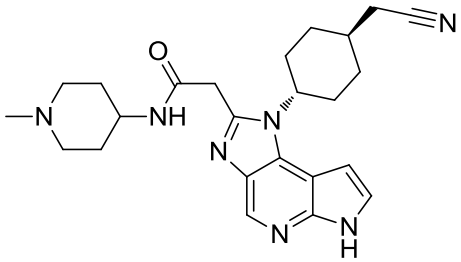
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4,4-диметилциклогексил)ацетамід



Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 800 мг, 2,23 ммоль), 4,4-диметилциклогексанаміну (283 мг, 2,23 ммоль) і ДІПЕА (575 мг, 4,45 ммоль) у сухому ДМФА (10 мл) перемішували за температури 0 °C протягом 1 год. PyBrOP (1,25 г, 2,67 ммоль) додавали за температури 0 °C і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили 60 мл води й екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 80 мл). Органічні фази об'єднували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною РХВТ з використанням колонки DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: H_2O (0,05 % NH_4HCO_3)-АЦН від 28 % до 58 % об./об.) і препаративною ТШХ (дихлорметан:метанол = 12:1) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (135 мг, вихід 13 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{34}N_6O$, 446,28; отримане m/z 447,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,83 (шир. с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,21 (д, J = 7,5 Гц, 1Н), 7,48-7,44 (м, 1Н), 6,72-6,69 (м, 1Н), 4,48 (шир. с, 1Н), 3,96 (с, 2Н), 3,57-3,45 (м, 1Н), 2,60 (д, J = 5,8 Гц, 2Н), 2,43-2,27 (м, 2Н), 2,09-1,93 (м, 5Н), 1,67-1,58 (м, 2Н), 1,47-1,32 (м, 6Н), 1,28-1,16 (м, 2Н), 0,91 (с, 3Н), 0,89 (с, 3Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 66:

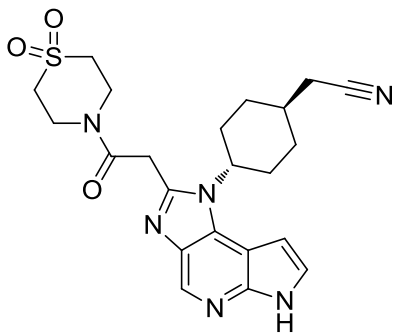
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1-метилпіперидин-4-іл)ацетамід



Зазначену в заголовку сполуку (45 мг, вихід 18 %) отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 50, з використанням 1-метилпіперидин-4-аміну замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{31}N_7O$, 433,26; отримане m/z 434,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 12,15-11,52 (м, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,39 (дд, J = 3,5, 1,9 Гц, 1Н), 6,73-6,57 (м, 1Н), 4,66 (с, 1Н), 3,98 (с, 2Н), 3,80-3,60 (м, 1Н), 2,90-2,60 (м, 4Н), 2,34 (д, J = 6,5 Гц, 2Н), 2,22-1,96 (м, 12Н), 1,84-1,78 (м, 2Н), 1,50-1,41 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 67:

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(1,1-діоксидтіоморфоліно)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил

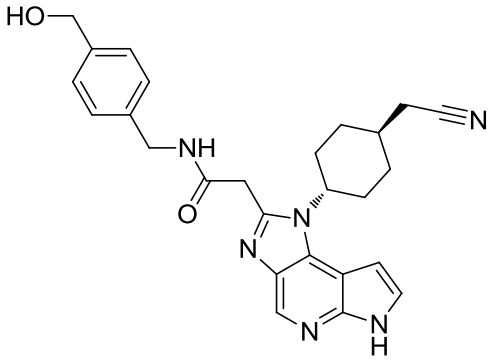


До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 66 мг, 0,18 ммоль) і 1,1-диоксиду тіоморфоліну (63 мг, 0,37 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали PyBOP (190 мг, 0,37 ммоль) і ДІПЕА (0,1 мл, 0,58 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 64 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, і залишок очищали препаративною РХВТ з оберненою фазою, з використанням колонки

Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (20 мг, вихід 19 %) у вигляді піни. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{26}N_6O_3S$, 454,18; отримане m/z 455,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,84 (с, 1Н), 7,75 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 7,12 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 4,62 (шир. с, 1Н), 4,22-4,07 (м, 5Н), 3,39-3,32 (м, 2Н), 3,23-3,14 (м, 2Н), 2,56 (д, J=6,1 Гц, 4Н), 2,23-2,09 (м, 6Н), 1,60-1,47 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 68:

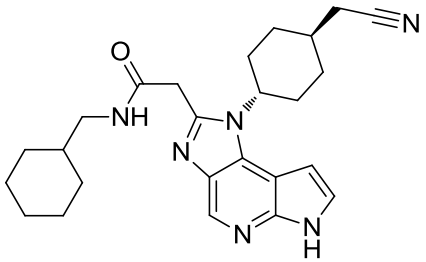
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(гідроксиметіл)бензил)ацетамід



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 100 мг, 0,278 ммоль) і (4-(амінометил)феніл)метанолу (76 мг, 0,56 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали PyBOP (217 мг, 0,417 ммоль) і ДІПЕА (0,144 мл, 0,835 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 87 год. Після видалення ДМФА у вакуумі залишок очищали колонковою флеш-хроматографією РХВТ з оберненою-фазою з утворенням сполуки у вигляді солі ТФК. Цей матеріал розчиняли в 10 % MeOH у CH_2Cl_2, завантажували на 500 мг колонку з карбонатом SILICYCLE SPE-R66030B-03P (картридж SiliaBond для твердофазної екстракції для видалення кислоти) для видалення ТФК й елюювали 10 % MeOH у CH_2Cl_2 з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (34 мг, вихід 27 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{28}N_6O_2$, 456,23; отримане m/z 457,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 11,77 (шир. с, 1Н), 8,53 (шир. с, 1Н), 7,84 (шир. с, 1Н), 7,49 (т, J=2,8 Гц, 1Н), 7,27-7,18 (м, 4Н), 6,76 (шир. с, 1Н), 4,92 (т, J=12,1 Гц, 1Н), 4,60 (с, 2Н), 4,42 (д, J=5,1 Гц, 2Н), 4,11 (с, 2Н), 2,64-2,47 (м, 2Н), 2,42 (д, J=6,1 Гц, 2Н), 2,25-2,14 (м, 2Н), 2,14-2,02 (м, 2Н), 2,00-1,81 (м, 2Н), 1,59-1,44 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 69:

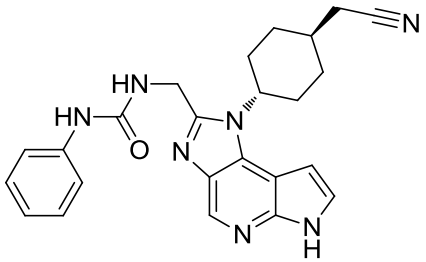
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(циклогексилметил)ацетамід



Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 1,00 г, 2,78 ммоль), циклогексилметанаміну (315 мг, 2,78 ммоль), ДІПЕА (719 мг, 5,57 ммоль) і ДМФА (10 мл) перемішували за температури 0 °С протягом 1 год. Потім додавали PyBrOP (1,56 г, 3,34 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили 10 мл води та очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-АЦН від 33 % до 43 % об./об.) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (121 мг, вихід 10 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{32}N_6O$, 432,26; отримане m/z 433,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,84 (шир. с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,28-8,21 (м, 1Н), 7,48-7,44 (м, 1Н), 6,73-6,67 (м, 1Н), 4,54-4,42 (м, 1Н), 3,99 (с, 2Н), 2,98-2,91 (м, 2Н), 2,58 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,42-2,27 (м, 2Н), 2,10-1,92 (м, 5Н), 1,74-1,56 (м, 5Н), 1,46-1,29 (м, 3Н), 1,25-1,06 (м, 3Н), 0,95-0,82 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 70:

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-фенілсечовина і її трифторацетатна сіль



Стадія A: трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат. Розчин 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 1,0 г, 2,3 ммоль), трет-бутил (2-оксоетил)карбамату (0,82 г, 5,2 ммоль), гідросульфіту натрію (1,2 г, 5,7 ммоль), ДМСО (3 мл), метанолу (10 мл) і води (5 мл) перемішували протягом 15 год за температури 100 °C у закритому контейнері. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, і залишок розчиняли у воді й CH_2Cl_2. Об'єднаний органічний шар промивали водою, і водну фазу піддавали зворотній екстракції CH_2Cl_2. Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (750 мг, вихід 60 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{28}H_{32}N_6O_4S$, 548,22; отримане m/z 549,3 $[M+H]^+$.

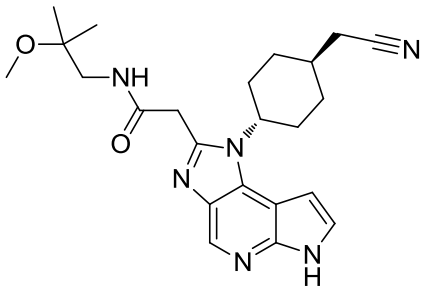
Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил 2,2,2-трифторацетат. Розчин трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамату (72 мг, 0,13 ммоль) і CH_2Cl_2 (1 мл) обробляли ТФК (0,10 мл) за кімнатної температури протягом 3 год. і концентрували у вакуумі до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (73 мг, вихід 99 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{24}N_6O_2S$, 448,17; отримане m/z 449,2 $[M+H]^+$.

Стадія C: 1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-фенілсечовина. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (73 мг, 0,13 ммоль), триетиламіну (0,10 мл, 0,72 ммоль) й ізоціанатобензолу (60 мг, 0,50 ммоль) у ДМФА (1,5 мл) перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку з утворенням сполуки у формі вільної основи, 1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-фенілсечовини. Цю сполуку у формі вільної основи очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді її трифторацетатної солі (50 мг, вихід 68 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,70 (с, 1H), 8,17 (д, J=7,6 Гц, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,80 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,57-7,48 (м, 1H), 7,48-7,39 (м, 2H), 7,25 (д, J=8,59 Гц, 2H), 7,13 (т, J=7,3 Гц, 2H), 6,91 (шир. т, J=6,6 Гц, 1H), 6,80 (шир. д, J=3,5 Гц, 1H), 6,76 (шир. с, 1H), 4,88-4,76 (м, 2H), 4,62 (шир. с, 1H), 2,34 (шир. д, J=5,1 Гц, 2H), 2,29-2,02 (м, 5H), 1,95 (шир. с, 2H), 1,48-1,31 (м, 2H).

Стадія D: 1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-фенілсечовина. Розчин 1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин 2-іл)метил)-3-фенілсечовини (50 мг, 0,088 ммоль) у ТГФ (0,8 мл) і MeOH (0,8 мл) обробляли 3 M NaOH (0,08 мл, 0,24 ммоль) за кімнатної температури протягом 3 год. і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (2-10 % MeOH у CH_2Cl_2) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (30 мг, 80 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{25}N_7O$, 427,21; отримане m/z 428,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 11,91 (шир. с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,44 (шир. с, 1H), 7,35 (шир. с, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,09 (шир. с, 2H), 6,88 (шир. с, 1H), 6,59 (шир. с, 1H), 4,87 (шир. с, 2H), 4,55 (шир. с, 1H), 2,39 (шир. с, 2H), 2,25 (шир. с, 2H), 2,11-1,75 (м, 5H), 1,43-1,28 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 71:

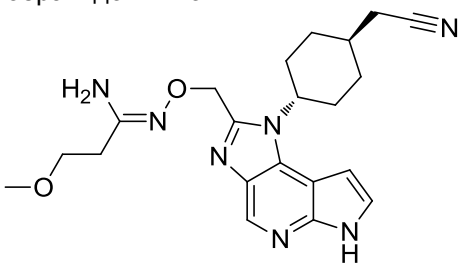
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-метокси-2-метилпропіл)ацетамід



До розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 65 мг, 0,18 ммоль) і 2-метокси-2-метилпропан-1-аміну (50 мг, 0,36 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали PyBOP (150 мг, 0,30 ммоль) і ДІПЕА (0,10 мл, 0,58 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 64 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, і залишок очищали препаративною РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (23 мг, вихід 24 %) у вигляді піни. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{30}N_6O_2$, 422,24; отримане m/z 423,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,80 (с, 1Н), 7,75 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 7,10 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 4,68 (шир. с, 1Н), 3,35-3,32 (м, 3Н), 3,25 (с, 3Н), 2,56 (д, J=6,1 Гц, 4Н), 2,29-2,04 (м, 6Н), 1,63-1,44 (м, 2Н), 1,20 (с, 6Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 72:

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-3-метоксипропанімідамід; структура являє собою (Z) або (E) ізомер, а позначення (Z) і відповідна йому структура нижче обрані довільно

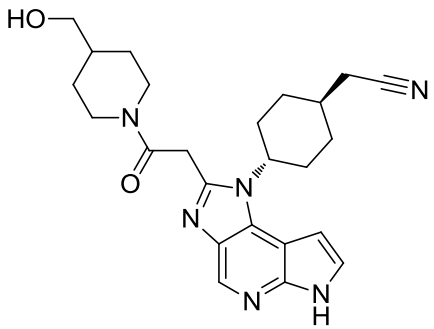


Стадія A: (Z)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-3-метоксипропанімідамід. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 8, 300 мг, 0,641 ммоль), N'-гідрокси-3-метоксипропанімідаміду (227 мг, 1,92 ммоль), Cs_2CO_3 (1,04 г, 3,21 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували протягом 18 год за температури 10 °С. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (1,6 г, вихід 100 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{31}N_7O_4S$, 549,22; отримане m/z 550,1 $[M+H]^+$.

Стадія B: (Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-3-метоксипропанімідамід. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням (Z)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-3-метоксипропанімідаміду (1,6 г, 0,64 ммоль, чистота 22 %) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (65 мг, вихід 24 %), яку спочатку очищали колонковою флеш-хроматографією (ДХМ: метанол = від 100:0 до 85:15), а потім очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Gemini 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: від 17 % до 47 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{27}N_7O_2$, 409,22; отримане m/z 410,3 $[M+H]^+$. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{27}N_7O_2$, 409,5; отримане m/z 410,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,88 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 6,73 (с, 1Н), 5,76 (с, 2Н), 5,16 (с, 2Н), 4,81-4,66 (м, 1Н), 3,45 (т, J = 6,4 Гц, 2Н), 3,18 (с, 3Н), 2,58 (д, J = 4,8 Гц, 2Н), 2,43-2,27 (м, 2Н), 2,17 (т, J = 6,4 Гц, 2Н), 2,10-1,89 (м, 5Н), 1,49-1,33 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 73:

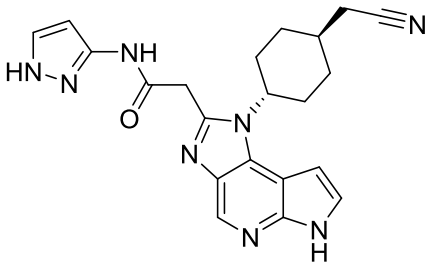
2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 65 мг, 0,18 ммоль) і піперидин-4-ілметанолу (55 мг, 0,36 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали PyBOP (150 мг, 0,30 ммоль) і ДІПЕА (0,10 мл, 0,58 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 64 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, і залишок очищали препаративною РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (11 мг, вихід 11 %) у вигляді піни. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{30}N_6O_2$, 434,24; отримане m/z 435,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,81 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 7,75 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 7,13-7,07 (м, 1Н), 4,66-4,48 (м, 2Н), 4,32 (д, J=6,1 Гц, 1Н), 4,17 (шир. т, J=13,4 Гц, 1Н), 3,47 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 3,36-3,24 (м, 2Н), 2,78 (дк, J=2,5, 12,6 Гц, 1Н), 2,56 (д, J=5,6 Гц, 4Н), 2,25-2,08 (м, 6Н), 1,99-1,77 (м, 3Н), 1,61-1,14 (м, 4Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 74:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1Н-піразол-3-іл)ацетамід

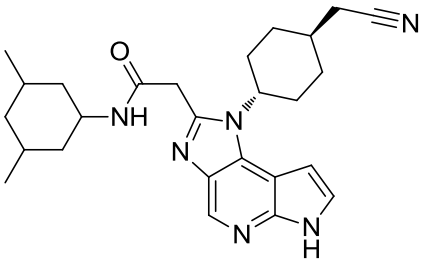


Стадія А: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1Н-піразол-3-іл)ацетамід. Зазначену в заголовку сполуку (383 мг, 70 %) отримували способом, аналогічним способу, описаному для прикладу 1 стадії А, з використанням 1Н-піразол-3-аміну (465 мг, 5,48 ммоль) замість 1-аміно-2-метилпропан-2-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{26}N_8O_3S$, 542,2; отримане m/z 543,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,36 (с, 1Н), 11,36 (с, 1Н), 10,81 (с, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 8,14-8,10 (м, 2Н), 7,96 (д, J = 4,1 Гц, 1Н), 7,72-7,68 (м, 1Н), 7,63-7,60 (м, 2Н), 7,30 (с, 1Н), 7,13 (д, J = 4,2 Гц, 1Н), 6,44-6,41 (м, 1Н), 5,41 (с, 1Н), 4,57 (с, 1Н), 4,44 (с, 2Н), 4,24 (с, 2Н), 2,56 (д, J = 6,2 Гц, 2Н), 2,23-2,13 (м, 2Н), 2,02-1,95 (м, 1Н), 1,41-1,32 (м, 2Н).

Стадія В: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1Н-піразол-3-іл)ацетамід. Зазначену в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним способу, описаному для прикладу 1 стадії В, з використанням 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(1Н-піразол-3-іл)ацетаміду (270 мг, 0,500 ммоль) замість 2-(1-((1r, 4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду, і очищали основною РХВТ з використанням колонки Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм × 30 мм, 5 мкм, елюент 5 % АЦН/NH_4OH (водн. розчині) (10 хв.) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (15 мг, 7 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{22}N_8O$, 402,5; отримане m/z 403,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,35 (с, 1Н), 11,85 (с, 1Н), 10,84 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 7,58 (д, J = 2,3 Гц, 1Н), 7,46 (д, J = 3,4 Гц, 1Н), 6,72 (д, J = 3,5 Гц, 1Н), 6,47-6,39 (м, 1Н), 4,64-4,46 (м, 1Н), 4,21 (с, 2Н), 2,57 (д, J = 6,1 Гц, 2Н), 2,45-2,26 (м, 2Н), 2,08-1,88 (м, 5Н), 1,39 (к, J = 11,7 Гц, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 75:

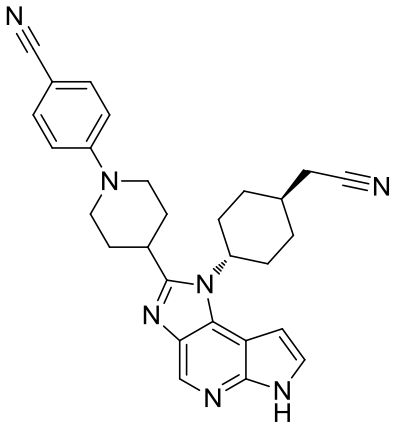
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(3,5-гідроксіетил)ацетамід



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (200 мг, 0,557 ммоль), 3,5-диметилциклогексанаміну (проміжна сполука 4, 70,8 мг, 0,557 ммоль) і ДІПЕА (144 мг, 1,11 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали PyBOP (311 мг, 0,668 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду (60 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (4 × 80 мл). Органічні фази об'єднували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: АЦН у воді (0,05 % NH_4OH) від 40 % до 70 % об./об.) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (79 мг, вихід 32 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{34}N_6O$, 446,28; отримане m/z 447,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,84 (шир. с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,21-8,19 (м, 1Н), 7,47-7,46 (м, 1Н), 6,71 (с, 1Н), 4,54-4,41 (м, 1Н), 4,07-3,99 (м, 1Н), 3,95 (с, 1Н), 3,65-3,40 (м, 1Н), 2,60 (т, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,44-2,26 (м, 2Н), 2,11-1,88 (м, 5Н), 1,85-1,71 (м, 2Н), 1,69-1,53 (м, 2Н), 1,50-1,31 (м, 3Н), 1,07-0,95 (м, 1Н), 0,87 (т, J = 6,0 Гц, 6Н), 0,84-0,73 (м, 1Н), 0,62-0,44 (м, 1Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 76:

4-(4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)піперидин-1-іл)бензонітрил



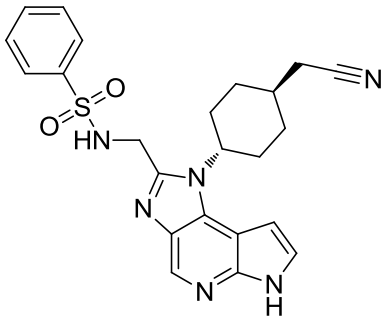
Стадія А: 4-(4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)піперидин-1-іл)бензонітрил. Розчин 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 70 мг, 0,16 ммоль), 4-(4-формілпіперидин-1-іл)бензонітрилу (69 мг, 0,32 ммоль), гідросульфіту натрію (82 мг, 0,40 ммоль), ДМСО (1 мл), метанолу (1 мл) і води (0,5 мл) у герметичній пробірці нагрівали за температури 100 °С протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш екстрагували EtOAc (3 рази) і CH_2Cl_2 (2 рази). Органічні фази об'єднували, сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (90 мг, вихід 94 %), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{34}H_{33}N_7O_2S$, 603,24; отримане m/z 604,3 $[M+H]^+$.

Стадія В: 4-(4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)піперидин-1-іл)бензонітрил. Реакційну суміш 4-(4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)піперидин-1-іл)бензонітрилу (90 мг, 0,15 ммоль), 3 М водного розчину NaOH (0,12 мл, 0,36 ммоль), піролідину (0,050 мл, 0,60 ммоль), МеОН (1 мл) і ТГФ (1 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 5 год. і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (3-10 % МеОН у CH_2Cl_2) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (15 мг, вихід 22 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{28}H_{29}N_7$, 463,25; отримане m/z 464,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9,18 (шир. с, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 7,54-7,50 (м, 2Н), 7,39-7,36 (м, 1Н), 6,94-6,91 (д, J=9,1 Гц, 2Н), 6,72-6,70 (м, 1Н), 4,39 (шир. с, 1Н), 4,09-3,99 (м, 2Н), 3,24-3,09 (м, 3Н), 2,76-2,60 (м, 2Н), 2,49 (д, J=6,1 Гц, 2Н), 2,31-2,17 (м, 5Н), 2,16-1,96 (м, 4Н), 1,63-1,48 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 77:

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-

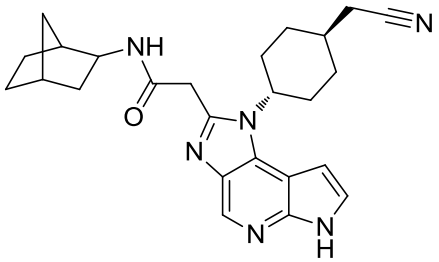
іл)метил)бензолсульфонамід



Бензолсульфонілхлорид (69,9 мг, 0,396 ммоль) додавали по краплях до розчину гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 150 мг, 0,396 ммоль, чистота 91 %), триетиламіну (0,276 мл, 1,98 ммоль) і CH_2Cl_2 (5 мл) і перемішували протягом 30 хвилин за температури 10 °C. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промивали водою (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною ТШХ (елюент: CH_2Cl_2: метанол, 10:1) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (60 мг, вихід 33 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{24}N_6O_2S$, 448,17; отримане m/z 449,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,91 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,42 (шир. с, 1H), 7,90-7,84 (м, 2H), 7,71-7,56 (м, 3H), 7,48 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,66-4,52 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 2,60 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,42-2,24 (м, 2H), 2,11-1,88 (м, 5H), 1,48-1,30 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 78:

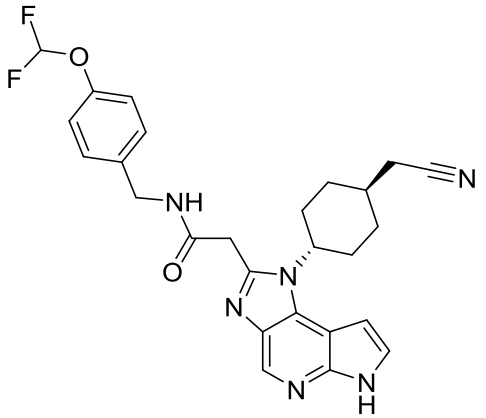
N-((1S,4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 100 мг, 0,278 ммоль) і (1S,4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-аміну (82,2 мг, 0,557 ммоль) у ДМФА (0,8 мл) додавали PyBOP (217 мг, 0,417 ммоль) і ДІПЕА (0,192 мл, 1,11 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 42 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, і залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (колонка з 12 г силікагелю, 50-100 % EtOAc у гептанах, а потім 10 % MeOH у ДХМ) і кислотною РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням солі ТФК. Цей матеріал розчиняли в 10 % MeOH у CH_2Cl_2 і пропускали через 500 мг колонку з карбонатом SILICYCLE SPE-R66030B-03P (картридж SiliaBond для твердофазної екстракції для видалення кислот) для видалення ТФК й елюювали 10 % MeOH у CH_2Cl_2 з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (61 мг, вихід 51 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{30}N_6O$, 430,25; отримане m/z 431,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 11,90 (шир. с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,61 (шир. с, 1H), 7,52 (шир. с, 1H), 6,76 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,74 (шир. с, 1H), 4,18-3,99 (м, 2H), 2,71-2,48 (м, 1H), 2,46-2,35 (м, 3H), 2,31-1,95 (м, 9H), 1,58-1,22 (м, 7H), 1,18-1,05 (м, 1H), 0,75 (тд, J=3,6, 13,0 Гц, 1H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 79:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(дифторметокси)бензил)ацетамід

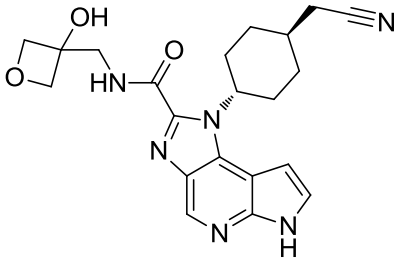


Стадія A: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(дифторметокси)бензил)ацетамід. Зазначену в заголовку сполуку (90 мг, 71 %) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 48, стадія A, з використанням проміжної сполуки 3 (100 мг, 0,200 ммоль) і N-(4-(дифторметокси)бензиламіну (312 мг, 1,80 ммоль) замість фенілметанаміну. МС (IEP): розрахована маса для $C_{32}H_{30}F_2N_6O_4S$, 632,2; отримане m/z 633,2 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(дифторметокси)бензил)ацетамід. Зазначену в заголовку сполуку (53 мг, 75 %) отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 48, стадія B, з використанням 2-(1-((1R,4R)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(дифторметокси)бензил)ацетаміду (90 мг, 0,14 ммоль) замість N-бензил-2-(1-((1R,4R)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетаміду. Очищення проводили РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК). МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{26}F_2N_6O_2$, 492,21; отримане m/z 493,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,53 (с, 1H), 7,47 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,82 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,44 (шир. с, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 2,62-2,48 (м, 2H), 2,50 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,09-1,97 (м, 5H), 1,44-1,28 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 80:

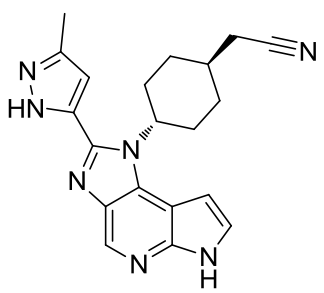
1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-((3-гідроксіоксетан-3-іл)метил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку (37 мг, вихід 45 %) отримували з використанням проміжної сполуки 6 й аналогічних умов, як описано в прикладі 50, стадія A, і з використанням 3-(амінометил)оксетан-3-олу замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{24}N_6O_3$, 408,19; отримане m/z 409,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,40 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,36 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 6,03–5,53 (м, 1H), 5,33-5,06 (м, 1H), 4,62 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 4,55-4,38 (м, 2H), 3,86 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,66-2,42 (м, 2H), 2,35 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 2,05-1,95 (м, 5H), 1,51-1,32 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 81:

2-((1r,4r)-4-(2-(3-метил-1H-піразол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил

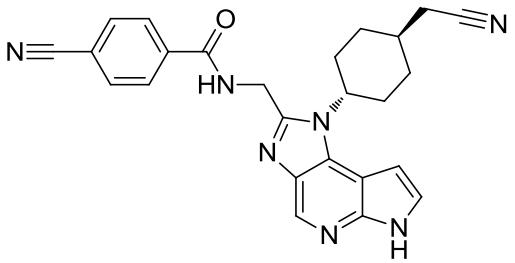


Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До 20 мл флакону для мікрохвильового реактору додавали 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 1, 214 мг, 0,487 ммоль) і 3-метил-1H-піразол-5-карбальдегід (120 мг, 1,09 ммоль) у вигляді твердих речовин. Додавали ДМСО (2,2 мл), MeOH (2,2 мл) і дистильовану воду (1,1 мл) з утворенням суміші жовтого кольору. Додавали гідросульфіт натрію (298 мг, 1,71 ммоль) у вигляді твердої речовини й флакон герметизували. Флакон поміщали до попередньо нагрітого до температури 100 °C нагрівального блока й нагрівали протягом 3 год. Флакон охолоджували до кімнатної температури й додавали до води (75 мл), яку енергійно перемішували, з утворенням подібної емульсії суміші. Суміш фільтрували через лійку з мікропористим скляним фільтром для уловлювання будь-яких твердих частинок. Осад на фільтрі промивали водою й сушили на повітрі протягом ночі, а потім сушили у високому вакуумі протягом 1 год з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (238 мг, вихід 97 %), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{25}N_7O_2S$, 499,18; отримане m/z 500,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,94 (с, 1H), 8,28-8,18 (м, 2H), 7,84 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,52-7,42 (м, 2H), 6,90 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 2,50-2,33 (м, 7H), 2,05 (дт, J = 29,0, 12,9 Гц, 5H), 1,57-1,39 (м, 2H).

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(3-метил-1H-піразол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням умов, аналогічних описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (235 мг, 0,47 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду, і залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (0-8 % 2 N NH_3-MeOH/EA, 10 КО) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (143 мг, 81 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{21}N_7$, 359,19; отримане m/z 360,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 13,03 (с, 1H), 11,91 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,50 (т, J = 3,0 Гц, 1H), 6,82-6,72 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,90-5,57 (м, 1H), 2,60 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,56-2,41 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,13-1,98 (м, 3H), 1,98-1,87 (м, 2H), 1,42-1,26 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 82:

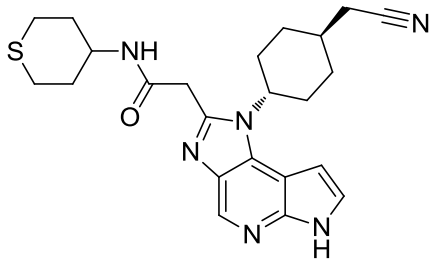
4-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензамід



HATU (155 мг, 0,409 ммоль) додавали до розчину гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридину-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 150 мг, 0,409 ммоль, чистота 94 %), 4-ціанобензойної кислоти (60,2 мг, 0,409 ммоль), DIEA (0,356 мл, 2,04 ммоль) і CH_2Cl_2 (5 мл) і перемішували протягом 1 год. за температури 10 °C. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промивали водою (10 мл) і концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: від 30 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (130 мг, вихід 71 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{23}N_7O$, 437,20; отримане m/z 438,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,89 (с, 1H), 9,47 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,07 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,98 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,47 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,93 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,69-4,56 (м, 1H), 2,57 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,43-2,28 (м, 2H), 2,06-1,84 (м, 5H), 1,43-1,27 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 83:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)ацетамід

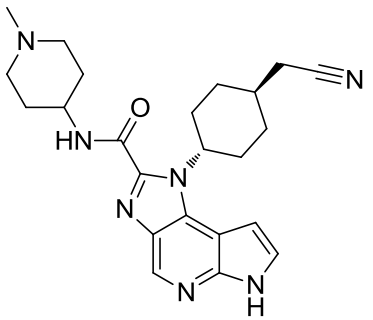


Стадія A: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)ацетамід. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 48, стадія A, з використанням тетрагідро-2H-тіопіран-4-аміну замість фенілметанаміну для отримання зазначеної в заголовку сполуки (85 мг, вихід 75 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{29}H_{32}N_6O_3S_2$, 576,20; отримане m/z 577,2 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)ацетамід. Зазначену в заголовку сполуку (30 мг, вихід 47 %) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)ацетаміду (85 мг, 0,15 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду. Очищення виконували колонковою флеш-хроматографією (колонка з 12 г силікагелю, 2-10 % MeOH у ДХМ) і потім РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 5-95 % CH_3CN у воді, з 0,1 % ТФК). Фракції концентрували й розчиняли в 10 % MeOH у ДХМ, пропускали через 500 мг колонку з карбонатом SILICYCLE SPE-R66030B-03P для видалення ТФК й елюювали 10 % MeOH у ДХМ. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{28}N_6OS$, 436,20; отримане m/z 437,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 11,35 (шир. с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,69 (шир. с, 1H), 7,50 (т, J=2,8 Гц, 1H), 6,79-6,73 (м, 1H), 4,69 (шир. с, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,89-3,75 (м, 1H), 2,76-2,53 (м, 5H), 2,43 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,27-1,98 (м, 7H), 1,90 (шир. с, 1H), 1,65-1,44 (м, 4H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 84:

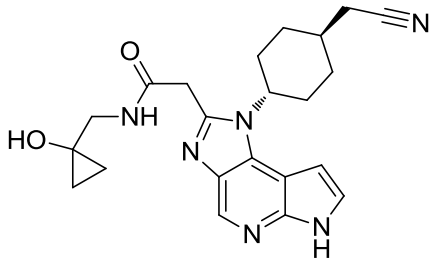
1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(1-метилпіперидин-4-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбонова кислота



Зазначену в заголовку сполуку (20 мг, вихід 21 %) отримували з використанням проміжної сполуки 6 й аналогічних умов, як описано в прикладі 50, стадія A, з використанням 1-метилпіперидин-4-аміну замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{29}N_7O$, 419,24; отримане m/z 420,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,66 (с, 1H), 7,53 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 5,54-5,44 (м, 1H), 4,05-3,83 (м, 1H), 2,93 (д, J = 11,8 Гц, 2H), 2,71-2,50 (м, 4H), 2,37-2,19 (м, 5H), 2,18-1,99 (м, 7H), 1,82-1,69 (м, 2H), 1,57-1,39 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 85:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1-гідроксициклопропіл)метил)ацетамід

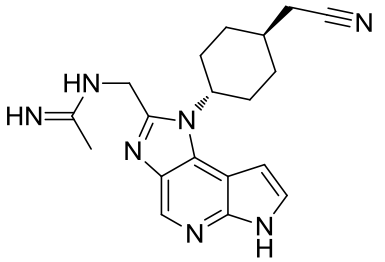


Перемішували розчин 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-

b]піридин-2-іл)ацетату натрію (проміжна сполука 4, 300 мг, 0,835 ммоль), 1-(амінометил)циклопропанол (72,7 мг, 0,835 ммоль), ДІПЕА (216 мг, 1,67 ммоль) і ДМФА (5 мл) за температури 0 °C протягом 1 год. Потім додавали PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили з використанням 10 мл води та очищали за допомогою препаративної основної РХВТ з використанням колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-АЦН від 5 % до 35 % об./об.) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (84 мг, вихід 25 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{26}N_6O_2$, 406,21; отримане m/z 407,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,53 (шир. с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,03-7,93 (м, 1Н), 7,44-7,40 (м, 1Н), 6,74-6,71 (м, 1Н), 5,04 (с, 1Н), 4,58-4,49 (м, 1Н), 4,02 (с, 2Н), 3,29 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,55 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,45-2,31 (м, 2Н), 2,10-1,97 (м, 5Н), 1,50-1,37 (м, 2Н), 0,62-0,55 (м, 2Н), 0,55-0,48 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 86:

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)ацетімідамід

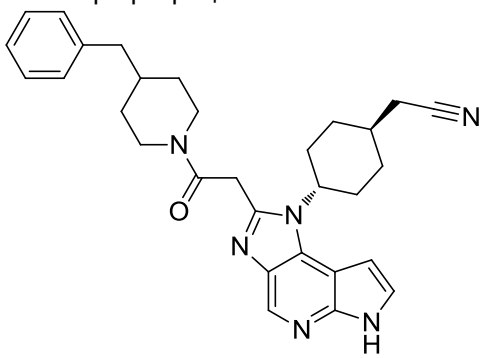


Стадія А: N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)ацетімідамід. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 8, 52 мг, 0,11 ммоль), гідрохлориду ацетімідаміду (21 мг, 0,22 ммоль) і K_2CO_3 (49 мг, 0,36 ммоль) у ДМФА (1,4 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 15 год. Реакційну суміш фільтрували для видалення твердої речовини, і фільтрат концентрували до сухого залишку. Залишок розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу збирали, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (47 мг, вихід 86 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{27}N_7O_2S$, 489,19; отримане m/z 490,2 $[M+H]^+$. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{27}N_7O_2S$, 489,6; отримане m/z 490,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,82 (с, 1Н), 8,23 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,83 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 7,60-7,53 (м, 1Н), 7,52-7,44 (м, 2Н), 6,84 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 4,56-4,52 (м, 3Н), 2,41 (д, J=6,57 Гц, 2Н), 2,39-2,25 (м, 2Н), 2,20-2,09 (м, 2Н), 2,05-1,90 (м, 6Н), 1,56-1,41 (м, 2Н).

Стадія В: N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)ацетімідамід. Розчин N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)ацетімідаміду (45 мг, 0,092 ммоль) у ТГФ (1 мл) і МеОН (1 мл) обробляли 3 N водним розчином NaOH (0,15 мл, 0,45 ммоль) за кімнатної температури протягом 18 год. і концентрували. Залишок очищали РХВТ з оберненою фазою (10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК). Фракції концентрували й залишок розподіляли між $NaHCO_3$ (водн.) і n-BuOH (× 3). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували до твердої речовини білого кольору. Цю тверду речовину промивали CH_2Cl_2 і сушили з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (31 мг, вихід 97 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{19}H_{23}N_7$, 349,20; отримане m/z 350,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,54 (с, 1Н), 7,49 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 6,85 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 4,69 (с, 2Н), 4,51 (шир. с, 1Н), 2,55 (д, J=6,1 Гц, 4Н), 2,19-2,02 (м, 8Н), 1,56-1,42 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 87:

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-бензилпіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил і його сіль трифтороцтової кислоти

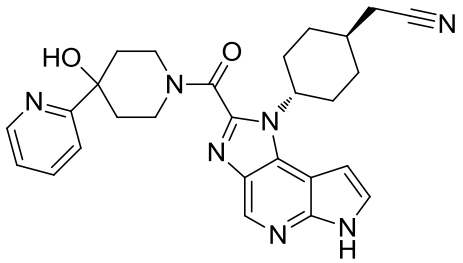


Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-бензилпіперидин-1-іл)-2-оксоетил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 48, стадія A, з використанням 4-бензилпіперидин замість фенілметанаміну з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (38 мг, вихід 63 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{36}H_{38}N_6O_3S$, 634,27; отримане m/z 635,2 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-бензилпіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил у вигляді його солі трифтороцтової кислоти. Сполуку у формі вільної основи отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 48, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-бензилпіперидин-1-іл)-2-оксоетил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу замість N-бензил-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетаміду. Очищенням РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) отримували зазначену в заголовку сполуку (11 мг, вихід 38 %) у вигляді його солі трифтороцтової кислоти. МС (IEP): розрахована маса для $C_{30}H_{34}N_6O$, 494,28; отримане m/z 495,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,81 (шир. с, 1H), 7,74 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,30-7,21 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 3H), 7,08 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,56 (шир. с, 1H), 4,53-4,42 (м, 1H), 4,10 (шир. д, J=12,6 Гц, 1H), 3,28-3,16 (м, 1H), 2,77-2,66 (м, 1H), 2,64-2,48 (м, 6H), 2,22-2,08 (м, 6H), 1,95-1,68 (м, 4H), 1,59-1,44 (м, 2H), 1,37-1,11 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 88:

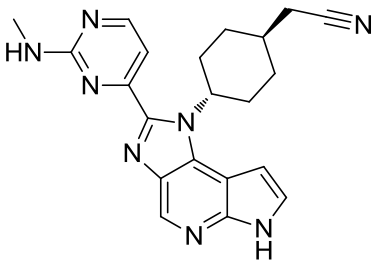
2-((1r,4r)-4-(2-(4-гідрокси-4-(піридин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Зазначену в заголовку сполуку (11 мг, вихід 11 %) отримували з використанням проміжної сполуки 6 й аналогічних умов, як описано в прикладі 50, стадія A, з використанням 4-(піридин-2-іл)піперидин-4-олу замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{29}N_7O_2$, 483,24; отримане m/z 484,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,65 (с, 1H), 8,55 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 4,6 Гц, 0,5H), 8,12 (д, J = 7,7 Гц, 0,5H), 7,86 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 7,8, 4,8 Гц, 0,5H), 7,37–7,24 (м, 1H), 6,89 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 5,76 (с, 0,5H), 3,84-3,72 (м, 2H), 3,57-3,44 (м, 1H), 2,68 (с, 1H), 2,61-2,32 (м, 6H), 2,27-2,14 (м, 4H), 2,12-1,99 (м, 1H), 1,96-1,84 (м, 1H), 1,76-1,66 (м, 1H), 1,64-1,50 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 89:

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(метиламіно)піримідин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил

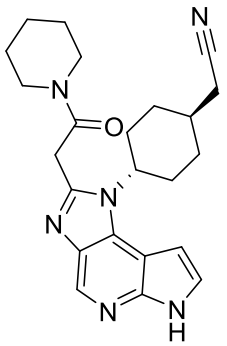


Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Розчин 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 400 мг, 1,00 ммоль), 2-(метилтіо)піримідин-4-карбальдегіду (463 мг, 3,00 ммоль), дитіоніту натрію (523 мг, 3,00 ммоль), ДМСО (2,5 мл) і води (0,15 мл) нагрівали до температури 100 °C протягом 3 годин. Додавали воду (20 мл), що призводило до утворення осаду, й фільтрували для збирання осаду. Осад перекристалізовували з 10 % ацетону/CH_2Cl_2 з утворенням неочищеного продукту (200 мг). Матеріал розчиняли в MeOH/ТГФ/NaOH (1 M) (3 мл/3 мл/3 мл) і нагрівали за температури 80 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й розподіляли між CH_2Cl_2 і H_2O (10 мл/10 мл). Органічний шар концентрували до сухого залишку й очищали колонковою флеш-хроматографією (10 % MeOH у CH_2Cl_2) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (100 мг). МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{21}N_7S$, 403,16; отримане m/z 404,2 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(2-(метиламіно)піримідин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (100 мг, 0,248 ммоль) і 3-хлорпероксибензойної кислоти (128 мг, 0,743 ммоль) у ТГФ (10 мл) перемішували протягом 3 год. Потім додавали метиламін (2 M у MeOH, 2 мл) і нагрівали за температури 100 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й розподіляли між CH_2Cl_2/водою (5 мл/5 мл), збирали органічну фазу й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (9 мг, вихід 9 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{22}N_8$, 386,20; отримане m/z 387,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 9,86 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,41 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,51-7,27 (м, 2H), 6,81-6,63 (м, 1H), 6,07-5,48 (шир., 1H), 5,23 (с 1H), 3,03 (д, J = 5,0 Гц, 3H), 2,71-2,50 (м, 2H), 2,37 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,18-2,01 (м, 5H), 1,48-1,31 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 90:

2-((1r,4r)-4-(2-(2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил

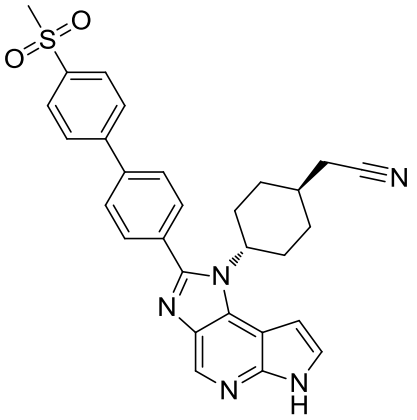


Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил у якості його трифторацетатної солі. Розчин етил 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин 2-іл)ацетату (проміжна сполука 3, 124 мг, 0,250 ммоль), піперидину (1,0 мл, 10 ммоль) і NH_4NO_3 (20 мг, 0,25 ммоль) в атмосфері Ar піддавали мікрохвильовій обробці за температури 50 °C протягом 5 год. і за температури 70 °C протягом 5 год. Після концентрування залишок очищали за допомогою ОФ-РХВТ з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-100 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (90,0 мг, 56 %) у вигляді прозорої олії. МС (IEP): розрахована маса для $C_{29}H_{32}N_6O_3S$, 544,23; отримане m/z 545,3 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил у якості його трифторацетатної солі. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу у вигляді його тріфторацетатної солі (90 мг, 0,14 ммоль) у ТГФ (1 мл) і MeOH (1 мл) обробляли 3N NaOH (0,14 мл, 0,41 ммоль) протягом ночі за кімнатної температури. Додавали кілька крапель ТФК, і розчинники видаляли у вакуумі, щоб отримати прозору олію. Цей залишок очищали за допомогою ОФ-РХВТ з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді солі ТФК, яку розподіляли між CH_2Cl_2 і насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Органічний шар сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (19 мг, 47 %) у вигляді твердої речовини майже білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{28}N_6O$, 404,23; отримане m/z 405,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 11,67 (шир. с, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,46 (шир. с, 1H), 6,73 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 4,22-4,16 (м, 1H), 3,75-3,67 (м, 2H), 3,60-3,50 (м, 2H), 2,64-2,46 (м, 2H), 2,40 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,33 (шир. с, 1H), 2,16 (д, J=14,7 Гц, 2H), 2,10-1,98 (м, 3H), 1,63-1,55 (м, 2H), 1,55-1,37 (м, 6H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 91:

2-((1r,4r)-4-(2-(4'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил

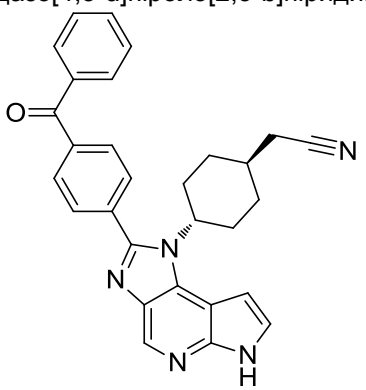


Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(4'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До розчину 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 120 мг, 0,273 ммоль) у ДМСО (2,32 мл) і MeOH (0,465 мл) у флаконі для мікрохвильового реактора додавали 4'-(метилсульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-карбальдегід (101 мг, 0,388 ммоль), а потім - гідросульфіт натрію (140 мг, 0,683 ммоль). Флакон закривали й нагрівали до температури 100 °C протягом вихідних. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли водою (5 мл) та перемішували протягом 5 хвилин. Осад жовтувато-коричневого кольору, що утворився, збирали фільтрацією, промивали водою (50 мл) і дозволяли йому повністю висохнути. Осад розчиняли в EtOAc, переносили в круглодонну колбу й потім концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору, яку використовували без подальшого очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{35}H_{31}N_5O_4S_2$, 649,18; отримане m/z 650,3 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(4'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку (80 мг, вихід 58 %) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-(4'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (177 мг, 0,272 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду. Неочищений матеріал очищали на 12-грамовій колонці з силікагелем з використанням від 0 % до 10 % MeOH у ДХМ, з утворенням зазначеної в заголовку сполуки. МС (IEP): розрахована маса для $C_{29}H_{27}N_5O_2S$, 509,19; отримане m/z 510,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,01 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,13-8,03 (м, 4H), 8,00 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,86 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,59-7,49 (м, 1H), 6,81 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 4,57-4,35 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 2,55 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 2,49-2,38 (м, 2H), 2,11-1,90 (м, 5H), 1,37-1,19 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 92:

2-((1r,4r)-4-(2-(4-бензоїлфеніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



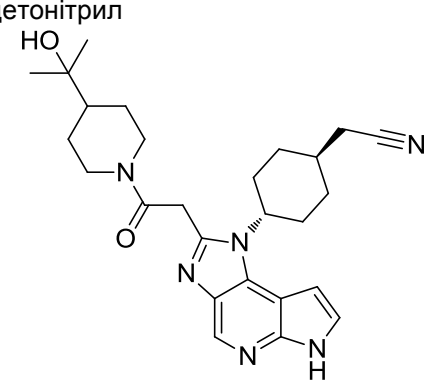
Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(4-бензоїлфеніл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-d]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До розчину 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 121 мг, 0,275 ммоль) у ДМСО (2,34 мл) і MeOH (0,468 мл) у флаконі для мікрохвильового реактору додавали 4-бензоїлбензальдегід (63,6 мг, 0,303 ммоль), а потім гідросульфіт натрію (141 мг, 0,688 ммоль). Флакон закривали й нагрівали до температури 100 °C протягом вихідних. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли водою (5 мл) та перемішували протягом 5 хвилин. Осад жовтувато-коричневого кольору, що утворився, збирали фільтрацією, промивали водою (50 мл) і дозволяли йому

повністю висохнути. Тверду речовину збирали до круглодонної колби, розчиняючи її в EtOAc. Органічну фазу потім концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору, яку використовували без подальшого очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{35}H_{29}N_5O_3S$, 599,20; отримане m/z 600,3 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(4-бензоїлфеніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку (56 мг, вихід 45 %) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-(4-бензоїлфеніл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (165 мг, 0,275 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід. Неочищений матеріал очищали на колонці з 4 г силікагелю з використанням від 0 % до 100 % EtOAc у гептані. Отриманий матеріал потім розтирали з ацетонітрилом з утворенням зазначеної в заголовку сполуки. МС (IEP): розрахована маса для $C_{29}H_{25}N_5O$, 459,21; отримане m/z 460,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,03 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,96 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,91 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,84 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,76-7,71 (м, 1H), 7,67-7,59 (м, 2H), 7,58-7,52 (м, 1H), 6,84-6,79 (м, 1H), 4,52-4,37 (м, 1H), 2,59-2,51 (м, 4H), 2,05-1,94 (м, 5H), 1,39-1,20 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 93:

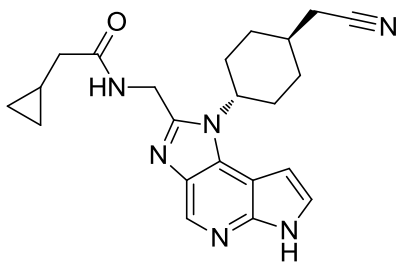
2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 65 мг, 0,181 ммоль) і 2-(піперидин-4-іл)пропан-2-олу (65,0 мг, 0,362 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали PyBOP (152 мг, 0,292 ммоль) і ДІПЕА (0,10 мл, 0,58 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 64 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, і залишок очищали кислотною РХВТ з оберненою фазою з утворенням неочищеного продукту. Цей матеріал розподіляли між CH_2Cl_2 і насиченим $NaHCO_3$, збираючи органічний шар. Органічний шар сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Цей матеріал очищали колонковою флеш-хроматографією з використанням 5-10 % MeOH у ДХМ у якості елюенту з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (9 мг, вихід 11 %) у вигляді піни. МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{34}N_6O_2$, 462,27; отримане m/z 463,4 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 10,72 (шир. с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,42 (т, J=2,8 Гц, 1H), 6,75-6,70 (м, 1H), 4,76-4,64 (м, 2H), 4,44 (д, J=12,6 Гц, 1H), 4,23-4,13 (м, 2H), 3,04 (дт, J=2,5, 13,1 Гц, 1H), 2,61-2,46 (м, 3H), 2,42 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,25-1,95 (м, 4H), 1,94-1,67 (м, 4H), 1,66-1,43 (м, 2H), 1,27-1,09 (м, 2H), 1,14 (д, J=3,5 Гц, 6H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 94:

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-2-циклопропілацетамід

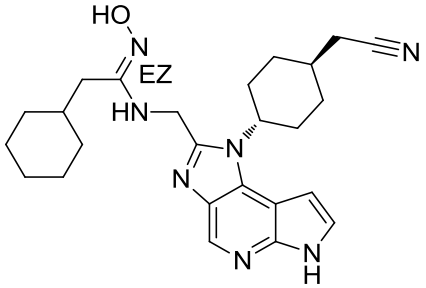


HATU (155 мг, 0,409 ммоль) додавали до розчину гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 150 мг, 0,409 ммоль, чистота 94 %), циклопропілоцтової кислоти (40,9 мг, 0,409 ммоль), ДІЕА (0,356 мл, 2,04 ммоль) і CH_2Cl_2 (5 мл) і перемішували протягом 1 год. за температури 10 °C. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промивали водою (10 мл) і концентрували до сухого залишку. Залишок очищали шляхом препаративної РХВТ (з використанням колонки Gemini 150 × 25 мм × 5 мкм (елюент:

від 20 % до 50 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (45 мг, вихід 28 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{26}N_6O$, 390,22; отримане m/z 391,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,89 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,46 (т, J = 5,6 Гц, 1Н), 7,48 (т, J = 2,4 Гц, 1Н), 6,72 (с, 1Н), 4,69 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 4,62-4,49 (м, 1Н), 2,59 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,41-2,28 (м, 2Н), 2,06 (д, J = 6,8 Гц, 2Н), 2,04-1,87 (м, 5Н), 1,45-1,30 (м, 2Н), 1,05-0,94 (м, 1Н), 0,46-0,40 (м, 2Н), 0,16-0,09 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 95:

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-2-циклогексил-N'-гідроксіацетімідамід



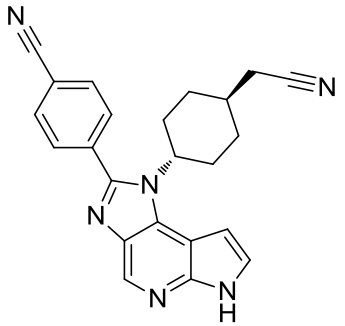
Стадія А: (EZ)-2-циклогексилацетальдегід оксим. Розчин 2-циклогексилацетальдегіду (1,0 г, 7,9 ммоль), гідрохлориду гідроксиламіну (0,551 г, 7,92 ммоль), ацетату натрію (1,30 г, 15,8 ммоль) й етанолу (20 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й обробляли водою (50 мл) та екстрагували етилацетатом (100 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (1,30 г, вихід 116 %), яку використовували на наступній стадії без очищення. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,63 (кд, J = 7,2, 9,2 Гц, 1Н), 3,49 (кд, J = 7,2 9,2 Гц, 1Н), 2,15-2,04 (м, 1Н), 1,76-1,62 (м, 4Н), 1,50 (с, 1Н), 1,20 (т, J = 7,2 Гц, 4Н), 1,10-0,80 (м, 2Н).

Стадія В: (EZ)-2-циклогексил-N-гідроксіацетімідоїлхлорид. Розчин NCS (2,0 г, 15 ммоль), (EZ)-2-циклогексилацетальдегід оксиму (1,3 г, 9,2 ммоль) і ДМФА (20 мл) перемішували протягом 2 годин за температури 10 °С в атмосфері N_2. Реакційну суміш обробляли водою (30 мл) й екстрагували етилацетатом (100 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (300 мг, 19 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42-8,09 (м, 1Н), 2,38 (д, J = 7,2 Гц, 2Н), 1,72 (д, J = 11,4 Гц, 5Н), 1,35-1,08 (м, 4Н), 1,01-0,89 (м, 2Н).

Стадія С: (EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-2-циклогексил-N'-гідроксіацетімідамід. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 300 мг, 0,870 ммоль), (EZ)-2-циклогексил-N-гідроксіацетімідоїлхлориду (153 мг, 0,870 ммоль), триетиламіну (264 мг, 2,61 ммоль) і ДМФА (25 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Цю ж реакцію проводили з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 50 мг, 0,14 ммоль), (EZ)-2-циклогексил-N-гідроксіацетімідоїлхлориду (25 мг, 0,14 ммоль), триетиламіну (44 мг, 0,43 ммоль) і ДМФА (2,5 мл). Дві реакційні суміші об'єднували й очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм × 30 мм, 5 мкм (елюент: від 30 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (10 мг, вихід 2 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{33}N_7O$, 447,27; отримане m/z 488,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,88 (шир. с, 1Н), 9,16 (шир. с, 0,7Н), 8,73 (с, 0,3Н), 8,54 (с, 1Н), 7,47 (шир. с, 1Н), 6,72 (с, 1Н), 6,32-6,17 (м, 0,8Н), 5,85-5,74 (м, 0,2Н), 4,76-4,54 (м, 2,5Н), 4,47-4,38 (м, 0,5Н), 2,62-2,57 (м, 2Н), 2,43-2,26 (м, 2Н), 2,11-1,87 (м, 7Н), 1,73-1,62 (м, 4Н), 1,58-1,42 (м, 4Н), 1,20-1,09 (м, 2Н), 0,98-0,87 (м, 2Н), 0,83-0,77 (м, 1Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 96:

4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)бензонітрил

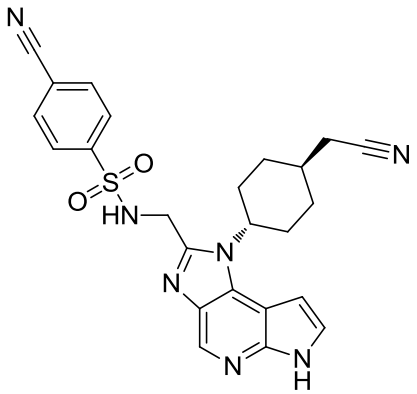


Стадія A: 4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)бензонітрил. Розчин 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 151 мг, 0,344 ммоль), 4-формілбензонітрилу (91 мг, 0,69 ммоль) і гідросульфіту натрію (192 мг, 0,937 ммоль) у ДМСО (1 мл), MeOH (1 мл) і дистильованій воді (0,5 мл) у герметичній пробірці нагрівали за температури 100 °C протягом 1 6 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували й залишок фільтрували. Тверду речовину жовтого кольору промивали водою й сушили на повітрі з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (150 мг), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{29}H_{24}N_6O_2S$, 520,17; отримане m/z 521,3 $[M+H]^+$.

Стадія B: 4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)бензонітрил. Зазначену в заголовку сполуку (64 мг, вихід 58 %) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 76, стадія B, з використанням 4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)бензонітрилу (150 мг, 0,290 ммоль) замість 4-(4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)піперидин-1-іл)бензонітрилу.
Зазначену в заголовку сполуку піддавали флеш-хроматографії з використанням двох колонок. Зазначену в заголовку сполуку спочатку очищали з використанням наступних умов: колонки з 16 г силікагелю, 3-10 % MeOH у ДХМ. Отримана сполука містила домішки та її піддавали додатковому очищенню з використанням наступних умов: колонка з 16 г силікагелю, 50-100 % EtOAc у ДХМ. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{20}N_6$, 380,17; отримане m/z 381,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 10,02 (шир. с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,84-7,81 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,52-7,43 (м, 1H), 6,78 (шир. с, 1H), 4,49-4,39 (м, 1H), 2,72-2,57 (м, 2H), 2,42 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,21-2,13 (м, 3H), 2,13-2,06 (м, 2H), 1,49-1,31 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 97:

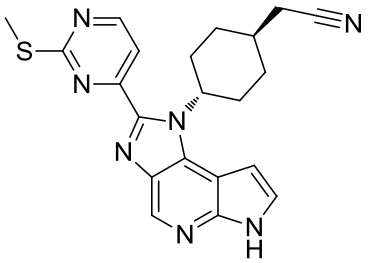
4-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензолсульфонамід



Додавали 4-ціанобензолсульфонілхлорид (79,8 мг, 0,396 ммоль) до розчину гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 150 мг, 0,396 ммоль, чистота 91 %), триетиламіну (0,276 мл, 1,98 ммоль) і CH_2Cl_2 (5 мл) і перемішували протягом 1 год. за температури 10 °C. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промивали водою (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною ТШХ (елюент: CH_2Cl_2: метанол 10:1) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (55 мг, вихід 29 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{23}N_7O_2S$, 473,16; отримане m/z 474,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) ~ 85 % основного ротамера: δ 11,92 (с, 1H), 8,75 (шир. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,08-8,03(м, 2H), 8,02-7,98 (м, 2H), 7,48 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 6,74-6,70 (м, 1H), 4,62-4,51 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 2,61 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,41-2,26 (м, 2H), 2,06-1,91 (м, 5H), 1,47-1,32 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 98:

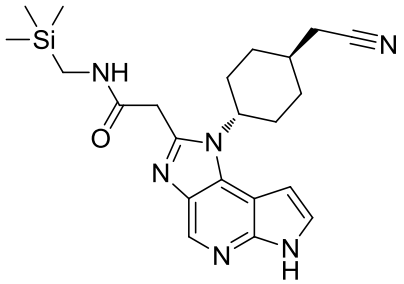
2-((1r,4r)-4-(2-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Розчин 2-((1R,4R)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 440 мг, 1,00 ммоль), 2-(метилтіо)піримідин-4-карбальдегіду (463 мг, 3,00 ммоль), дитіоніту натрію (523 мг, 3,00 ммоль), ДМСО (2,5 мл) і води (0,15 мл) нагрівали до температури 100 °C протягом 3 годин. Додавали воду (20 мл), що призводило до утворення осаду. Осад збирали фільтруванням й очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням проміжної сполуки, 2-((1r,4r)-4-(2-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (400 мг). Потім 2-((1r,4r)-4-(2-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил (100 мг) розчиняли в MeOH/ТГФ/NaOH (1 М) (3 мл/3 мл/3 мл) і нагрівали за температури 80 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й розподіляли між CH_2Cl_2 (10 мл) і водою (10 мл), збираючи органічну фазу. Органічний шар концентрували до сухого залишку й очищали колонковою флеш-хроматографією з використанням 10 % MeOH у CH_2Cl_2 у якості елюенту з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (5 мг, вихід 8 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{21}N_7S$, 403,16; отримане m/z 404,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 10,66 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,70 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,91-6,70 (м, 1H), 5,79 (с, 1H), 2,79-2,56 (м, 5H), 2,44 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,25-2,13 (м, 5H), 1,62-1,35 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 99:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((триметилсиліл)метил)ацетамід

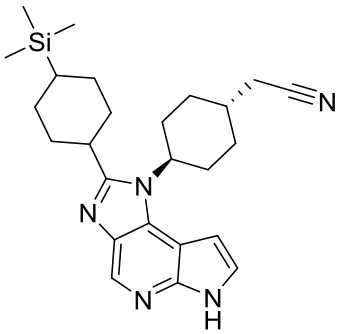


Стадія A: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((триметилсиліл)метил)ацетамід. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 48, стадія A, з використанням (триметилсиліл)метанаміну замість фенілметанаміну з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (84 мг, вихід 75 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{28}H_{34}N_6O_3SSi$, 562,22; отримане m/z 563,3 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((триметилсиліл)метил)ацетамід. Зазначену в заголовку сполуку (26 мг, вихід 41 %) отримували у вигляді твердої речовини білого кольору з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 48, стадія B, з використанням 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((триметилсиліл)метил)ацетаміду замість N-бензил-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетаміду. Очищення проводили обернено-фазовою РХВТ з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК). ТФК видаляли розчиненням солі ТФК у 10 % MeOH у ДХМ та пропусканням розчину через 500 мг колонку з карбонатом SILICYCLE SPE-R66030B-03P й елююванням 10 % MeOH у ДХМ. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{30}N_6OSi$, 422,23; отримане m/z 424,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 11,22 (шир. с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,61-7,43 (м, 2H), 6,77-6,71 (м, 1H), 4,68 (шир. с, 1H), 4,01 (д, J=6,6 Гц, 1H), 2,78 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,55 (шир. с, 2H), 2,41 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,24-2,11 (м, 2H), 2,14-1,96 (м, 2H), 1,94-1,82 (м, 2H), 1,56-1,41 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 100:

2-((1r,4r)-4-(2-(4-(триметилсиліл)циклогексил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил у якості його солі трифторацтової кислоти



Стадія A: (4-метоксифеніл)триметилсилан. До розчину, що складався з 4-броманізолу (9,4 г, 50 ммоль) і безводного ТГФ (200 мл) за температури 0 °C, по краплях додавали Me_3SiCl (12,7 мл, 100 ммоль), а потім n-BuLi (40 мл, 2,5 М у гексанах, 100 ммоль). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин, після чого її гасили водою (150 мл) й екстрагували етилацетатом (100 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, концентрували в умовах зниженого тиску й очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: петролейний етер: етилацетат, 20:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (6,8 г, 69 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,49-7,44 (м, 2H), 6,95-6,90 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 0,26 (с, 9H).

Стадія B: 4-(триметилсиліл)циклогексанон. Аміак (1 л) конденсували в тригорлу колбу об'ємом 3 л за температури -78 °C, а потім по порціях додавали розчин (4-метоксифеніл)триметилсилану (45,0 г, 250 ммоль) й безводного ТГФ (275 мл) з наступним додаванням EtOH (200 мл) і натрію (57,5 г, 2,50 моль). Отриману суміш перемішували за температури -40 °C протягом 2 годин і потім обробляли EtOH (130 мл). Після перемішування протягом 16 годин з поступовим нагріванням до кімнатної температури й поступовим випаровуванням аміаку суміш, що залишилася, виливали у воду (600 мл) й екстрагували етилацетатом (600 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску. Залишок розчиняли в EtOH (400 мл) і H_2O (48 мл) і потім обробляли щавлевої кислотою (6,8 г, 76 ммоль). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин, потім виливали у воду (500 мл) й екстрагували етилацетатом (500 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску й очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: петролейний етер: етилацетат = 15:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (18 г, 41 %). РХМС (IEP): R_T = 5,03 хв., розрахована маса для $C_9H_{18}OSi$, 170,11; отримане m/z 171,2 $[M+H]^+$. Аналітичну обернено-фазову РХ-МС проводили з використанням колонки Agilent TC-C18, 50 × 2,1 мм × 5 мкм зі швидкістю потоку 0,8 мл/хв., елюючи градієнтом від 0 % до 85 % ацетонітрилу, що містив 0,05 % ТФК (розчинник B), і води, що містила 0,1 % ТФК (розчинник A). Композицію елюенту витримували при 100 % A протягом 1 хвилини з подальшим збільшенням до 40 % B протягом 4 хвилин. Концентрацію елюенту додатково збільшували до 85 % B протягом 2,5 хвилин, а потім повертали до 100 % A протягом 2 хвилин. Загальний час аналізу склав 9,5 хвилин. ^{1}H-ЯМР(400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,47-2,37 (м, 2H), 2,33-2,22 (м, 2H), 2,13-2,05 (м, 2H), 1,58-1,43 (м, 2H), 0,97-0,87 (м, 1H), 0,00 (с, 9H).

Стадія C: (4-(метоксиметилен)циклогексил)триметилсилан. Додавали по краплях n-бутиллітій (10 мл, 2,5 М у гексані, 25 ммоль) до розчину, що складався з діізопропіламіну (3,5 мл, 25,1 ммоль) і безводного ТГФ (50 мл), за температури -78 °C в атмосфері N_2. Після перемішування протягом 30 хвилин за температури 0 °C по краплях додавали розчин (метоксиметил)трифенілфосфонію хлориду (8,60 г, 25,1 ммоль) і безводного ТГФ (50 мл) за температури -78 °C. Суміш перемішували за температури -78 °C протягом 10 хвилин, а потім нагрівали до температури 0 °C протягом 30 хвилин і потім до кімнатної температури протягом 30 хвилин, потім знову охолоджували до температури 0 °C й обробляли розчином 4-(триметилсиліл)циклогексанону (2,85 г, 16,7 ммоль) та безводним ТГФ (20 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин з поступовим нагріванням до кімнатної температури, потім гасили H_2O (50 мл) й екстрагували етилацетатом (75 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином (30 мл), сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували, концентрували до сухого залишку й очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: петролейний етер) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (3,00 г, 90 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,81 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,88-2,85 (м, 1H), 2,15-2,12 (м, 1H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,87-1,77 (м, 2H), 1,72-1,61 (м, 1H), 1,20-1,10 (м, 2H), 0,75-0,68 (м, 1H), 0,00 (с, 9H).

Стадія D: 4-(триметилсиліл)циклогексанкарбальдегід. До розчину (4-(метоксиметилен)циклогексил)триметилсилану (3,0 г, 15 ммоль) і ТГФ (100 мл) додавали 2 N HCl (35 мл, 70 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 16 годин суміш гасили H_2O (50 мл) й екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували, концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску й очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: петролейний етер:

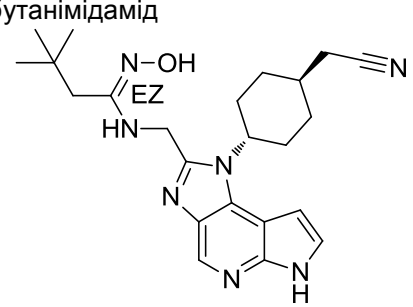
етилацетат = від 100:0 до 20:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,3 г, 82 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$δ 9,83 (с, 0,3H), 9,68 (с, 0,7H), 2,59-2,53 (м, 0,3H), 2,33-2,24 (м, 1,2H), 2,14-2,06 (м, 1,3H), 1,94-1,91 (м, 1,3H), 1,72-1,59 (м, 1,4H), 1,36-1,15 (м, 3,5H), 0,67-0,56 (м, 1H), 0,08 (с, 6,5H), 0,00 (с, 2,5H).

Стадія E: 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(4-(триметилсиліл)циклогексил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку (53 мг, 29 %) отримували з проміжної сполуки 3 (130 мг) з використанням аналогічних умов, як у прикладі 1, стадія A, і з використанням 4-(триметилсиліл)циклогексанкарбальдегіду замість етил 3-етоксі-3-імінопропаноату. МС (IEP): розрахована маса для $C_{31}H_{39}N_5O_2SSi$, 573,26; отримане m/z 574,3 $[M+H]^+$.

Стадія F: 2-((1r,4r)-4-(2-(4-(триметилсиліл)циклогексил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил у вигляді його солі трифтороцтової кислоти. Зазначену в заголовку сполуку (11 мг, вихід 22 %) отримували з використанням аналогічних умов, як у прикладі 197, стадія B, з використанням 2-((1R,4R)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(4-(триметилсиліл)циклогексил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу замість 2-((1R,4R)-4-(2-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу. Зазначену в заголовку сполуку піддавали двом окремим методам очищення. Спочатку її очищали шляхом завантаження сухої твердої речовини на колонкову флеш-хроматографію (колонка з 16 г силікагелю з використанням 3-10 % MeOH у ДХМ у якості елюенту). Потім вказану в заголовку сполуку додатково очищали обернено-фазовою РХВТ з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК). МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{35}N_5Si$, 433,27; отримане m/z 434,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,69 (шир. с, 1H), 7,69 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,85-4,72 (м, 1H), 3,47 (шир. т, J=11,6 Гц, 1H), 2,70-2,58 (м, 2H), 2,53 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,21-2,00 (м, 7H), 2,02-1,88 (м, 2H), 1,78-1,66 (м, 2H), 1,64-1,43 (м, 4H), 0,71 (т, J=12,9 Гц, 1H), 0,00 (с, 9H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 101:

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідрокси-3,3-диметилбутанімідамід



Стадія A: (EZ)-3,3-диметилбутаналь оксим. Розчин 3,3-диметилбутаналю (5,0 г, 50 ммоль), гідрохлориду гідроксиламіну (10 г, 150 ммоль), ацетату натрію (12 г, 150 ммоль), етанолу (150 мл) і води (30 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 24 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, залишок розбавляли водою (40 мл), екстрагували етилацетатом (80 мл × 3), сушили над безводним Na_2SO4, фільтрували й концентрували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (4,0 г, вихід 70 %) у вигляді безбарвної олії. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,49 (т, J = 6,8 Гц, 0,6H), 6,82 (т, J = 5,8 Гц, 0,4H), 2,32 (д, J = 5,6 Гц, 0,8H), 2,08 (д, J = 6,8 Гц, 1,2H), 0,99 (с, 4H), 0,96 (с, 5H).

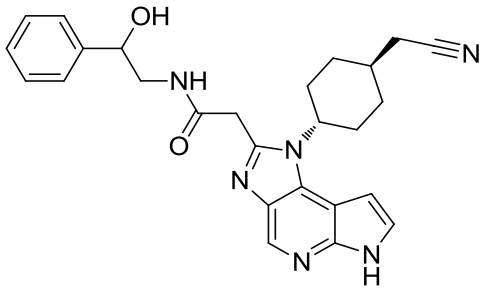
Стадія B: (EZ)-N-гідрокси-3,3-диметилбутанімідоїлхлорид. Розчин NCS (5,80 г, 43,4 ммоль), (EZ)-3,3-диметилбутаналь оксиму (2,5 г, 22 ммоль) і ДМФА (15 мл) перемішували протягом 2 год. за температури 10 °C в атмосфері N_2. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (180 мл) і промивали водою (50 мл × 3). Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (1,80 г, 55 %) у вигляді безбарвної олії. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,90–8,68 (м, 1H), 2,45 (с, 2H), 1,03 (с, 9H).

Стадія C: (EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідрокси-3,3-диметилбутанімідамід. Розчин гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 300 мг, 0,87 ммоль), (EZ)-N-гідрокси-3,3-диметилбутанімідоїлхлориду (130 мг, 0,87 ммоль), триетиламіну (264 мг, 2,61 ммоль) і ДМФА (12 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 4 год. Реакційну суміш фільтрували й залишок очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: від 28 % до 38 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (99 мг, вихід 27 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{31}N_7O$, 421,26; отримане m/z 422,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,88 (шир. с, 1H), 9,26 (с, 0,7H), 8,75 (с, 0,3H), 8,61-8,46 (м, 1H), 7,47 (шир. с, 1H),

6,72 (шир. с, 1H), 6,29-6,17 (м, 0,7H), 5,63-5,51 (м, 0,3H), 4,71-4,39 (м, 3H), 2,63-2,56 (м, 2H), 2,41-2,30 (м, 2H), 2,29-2,14 (м, 2H), 2,10-1,88 (м, 5H), 1,57-1,34 (м, 2H), 0,99 (с, 2,4H), 0,94 (с, 6,6H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 102:

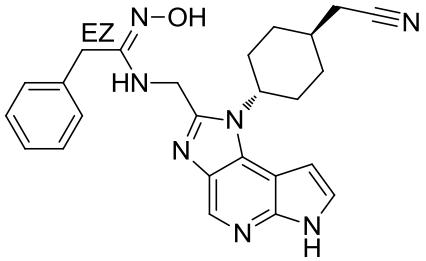
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-фенілетил)ацетамід



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 66 мг, 0,18 ммоль) і 2-аміно-1-фенілетанолу (51 мг, 0,37 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали PyBOP (190 мг, 0,37 ммоль) і ДІПЕА (0,10 мл, 0,58 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, і залишок очищали РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (17 мг, вихід 16 %) у вигляді піни. МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{28}N_6O_2$, 456,23; отримане m/z 457,4 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,81 (с, 1H), 7,75 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 5H), 7,09 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,65 (т, J=8,1 Гц, 1H), 4,80 (дд, J=4,5, 7,6 Гц, 1H), 4,67 (шир. с, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,58-3,38 (м, 3H), 2,55 (д, J=6,1 Гц, 3H), 2,16-2,08 (м, 5H), 1,64-1,40 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 103:

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідрокси-2-фенілацетамідамід



Стадія A: (EZ)-2-фенілацетальдегід оксим. Суміш 2-фенілацетальдегіду (5,00 г, 41,6 ммоль), гідрохлориду гідроксиламіну (2,89 г, 41,6 ммоль), піридину (3,29 г, 41,6 ммоль) й метанолу (50 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску, розбавляли дихлорметаном (200 мл) і промивали водн. HCl (1 M, 50 мл × 3) і водою (100 мл × 3). Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску. Залишок очищали перекристалізацією (петролейний етер: етилацетат, 10:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,20 г, 21 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. 1H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,97 (с, 1H), 7,37-7,30 (м, 2H), 7,26-7,22 (м, 3H), 6,90 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 3,75 (д, J = 5,6 Гц, 2H).

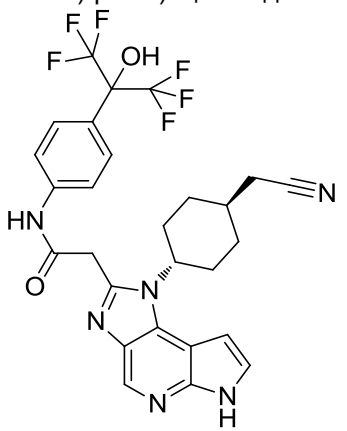
Стадія B: (EZ)-N-гідрокси-2-фенілацетімідоїлхлорид. Суміш NCS (2,37 г, 17,8 ммоль), (EZ)-2-фенілацетальдегідоксиму (1,2 г, 8,9 ммоль) і ДМФА (10 мл) перемішували протягом 2 годин за температури 10 °C в атмосфері N_2. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) й екстрагували етилацетатом (100 мл × 3). Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (0-6 % етилацетату в петролейному етері) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (750 мг, 50 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,82 (с, 1H), 7,38-7,25 (м, 5H), 3,81 (с, 2H).

Стадія C: (EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідрокси-2-фенілацетамідамід. Розчин гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 300 мг, 0,870 ммоль), (EZ)-N-гідрокси-2-фенілацетімідоїлхлориду (148 мг, 0,870 ммоль), триетиламіну (264 мг, 2,61 ммоль) і ДМФА (25 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Цю ж реакцію проводили з використанням гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 50 мг, 0,14 ммоль), (EZ)-N-гідрокси-2-фенілацетімідоїлхлориду (25 мг, 0,14 ммоль), триетиламіну (44 мг, 0,43 ммоль) і ДМФА (2,5 мл). Дві

реакційні суміші об'єднували й очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм × 30 мм, 5 мкм (елюент: від 30 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (64 мг, вихід 15 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{27}N_7O$, 441,23; отримане m/z 442,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,87 (шир. с, 1Н), 9,42-9,26 (м, 0,7Н), 9,06-8,93 (м, 0,2Н), 8,62-8,49 (м, 1Н), 7,50-7,41 (м, 1Н), 7,39-7,27 (м, 4Н), 7,25-7,16 (м, 1Н), 6,74-6,64 (м, 1Н), 6,34-6,26 (м, 0,8Н), 6,11-6,05 (м, 0,3Н), 4,57-4,41 (м, 3Н), 3,65-3,55 (м, 2Н), 2,61-2,57 (м, 2Н), 2,39-2,16 (м, 1,3Н), 2,10-1,77 (м, 5,6Н), 1,48-1,37 (м, 1,6Н), 1,25-1,14 (м, 0,5Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 104:

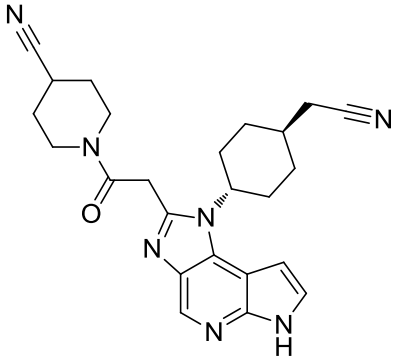
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гідроксипропан-2-іл)феніл)ацетамід



Розчин натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 300 мг, 0,835 ммоль), 2-(4-амінофеніл)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-олу гідрохлориду (247 мг, 0,835 ммоль), ДІПЕА (216 мг) 1,67 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували за температури 0 °С протягом 1 год. Потім додавали PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили 10 мл води й очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Diamonsil 150 мм × 20 мм, 5 мкм (елюент: вода (0,225 % HCO_2H)-АЦН від 28 % до 58 % об./об.) і препаративною ТШХ (CH_2Cl_2: MeOH = 10:1) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (38 мг, вихід 7 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{24}F_6N_6O_2$, 578,19; отримане m/z 579,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,55 (с, 1Н), 7,73-7,66 (м, 4Н), 7,49 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 6,86 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 4,66-4,55 (м, 1Н), 4,34-4,28 (м, 2Н), 2,68-2,49 (м, 4Н), 2,21-2,05 (м, 5Н), 1,56-1,41 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 105:

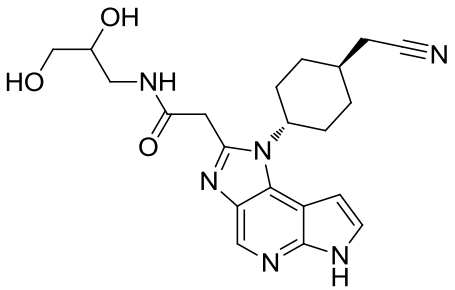
1-(2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетил)піперидин-4-карбонітрил



Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 52, з використанням піперидин-4-карбонітрилу замість (1S,3R,5R,7S)-3-аміноадамантан-1-олу гідрохлориду з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (12 мг, вихід 5 %). Цю сполуку спочатку очищали препаративною кислотною РХВТ з використанням колонки Boston Green ODS 150 мм × 30 мм, 5 мкм (елюент: вода (0,05 % HCl)-АЦН від 11 % до 41 % об./об.). Цю сполуку додатково очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: вода (0,05 % гідроксид аміаку об./об.)-АЦН від 20 % до 50 % об./об.). МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{27}N_7O$, 429,23; отримане m/z 430,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,82 (с, 1Н), 7,75 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 7,10 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 4,57 (шир. с, 1Н), 3,99–3,86 (м, 2Н), 3,68-3,58 (м, 1Н), 3,53-3,43 (м, 1Н), 3,18-3,09 (м, 1Н), 2,56 (шир. д, J=6,1 Гц, 4Н), 2,24-2,06 (м, 7Н), 2,05-1,91 (м, 3Н), 1,88-1,74 (м, 1Н), 1,62-1,43 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 106:

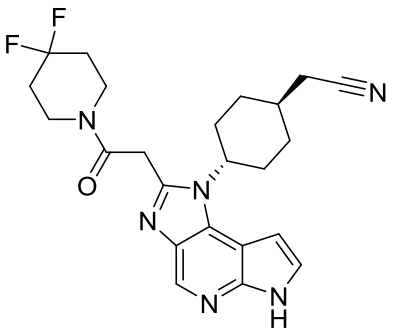
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2,3-дигідроксипропіл)ацетамід



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 70 мг, 0,20 ммоль) і 3-амінопропан-1,2-діолу (50 мг, 0,39 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали PyBOP (150 мг, 0,30 ммоль) і ДІПЕА (0,10 мл, 0,58 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 64 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, і залишок очищали РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (2,0 мг, вихід 2 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{26}N_6O_3$, 410,21; отримане m/z 411,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,92-8,74 (м, 1Н), 7,80-7,72 (м, 1Н), 7,14-7,04 (м, 1Н), 4,69 (шир. с, 1Н), 3,81-3,69 (м, 1Н), 3,53 (д, J=5,1 Гц, 2Н), 3,50-3,38 (м, 1Н), 2,56 (д, J=6,1 Гц, 5Н), 2,25-2,08 (м, 7Н), 1,62-1,45 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 107:

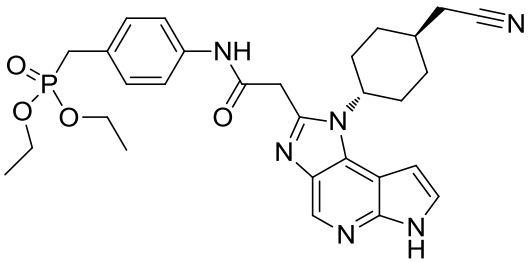
2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 66 мг, 0,18 ммоль) і 4,4-дифторпіперидину (58 мг, 0,37 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали PyBOP (190 мг, 0,37 ммоль) і ДІПЕА (0,16 мл, 0,92 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 64 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, і залишок очищали РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (24 мг, вихід 24 %) у вигляді піни. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{26}F_2N_6O$, 440,21; отримане m/z 441,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,82 (с, 1Н), 7,74 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 7,10 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 4,61 (шир. с, 1Н), 3,80 (тд, J=5,8, 18,2 Гц, 4Н), 2,56 (д, J=6,1 Гц, 4Н), 2,24-2,10 (м, 8Н), 2,10-1,96 (м, 3Н), 1,65-1,40 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 108:

діетил 4-(2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамідо)бензилфосфонат

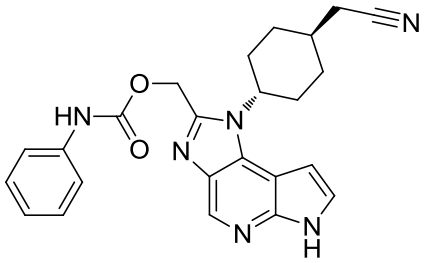


До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 66 мг, 0,18 ммоль) і діетил-4-амінобензилфосфонату (103 мг, 0,37 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали PyBOP (191 мг, 0,367 ммоль) і ДІПЕА (0,10 мл, 0,58 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 64 год. Реакційну суміш

концентрували до сухого залишку, і залишок очищали РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (12 мг, вихід 10 %) у вигляді піни. МС (IEP): розрахована маса для $C_{29}H_{35}N_6O_4P$, 562,25; отримане m/z 563,4 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,81 (с, 1Н), 7,74 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 7,56 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,29 (дд, J=2,3, 8,8 Гц, 2Н), 7,10 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 4,76 (шир. с, 1Н), 4,07-3,96 (м, 4Н), 3,24 (с, 1Н), 3,19 (с, 1Н), 2,62-2,46 (м, 5Н), 2,26-2,09 (м, 6Н), 1,59-1,46 (м, 2Н), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 6Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 109:

(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метилфенілкарбамат

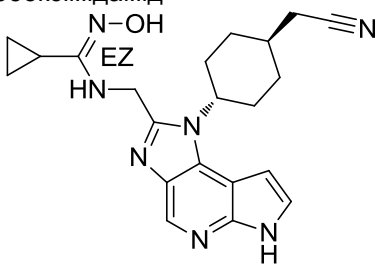


Стадія А: (1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метилфенілкарбамат. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(гідроксиметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 7, 100 мг, 0,22 ммоль), ізоціанатобензолу (53 мг, 0,44 ммоль), Et_3N (0,093 мл, 0,67 ммоль) і ДМФА (1 мл) нагрівали за температури 60 °С протягом 40 год. Реакція пройшла тільки приблизно на 50 %, тому додавали ще ізоціанатобензол (53 мг, 0,44 ммоль), і суміш нагрівали за температури 60 °С протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (126 мг), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,19; отримане m/z 569,3 $[M+H]^+$.

Стадія В: (1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метилфенілкарбамат. Реакційну суміш (1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин 2-іл)метилфенілкарбамату (126 мг, 0,220 ммоль), 3 М водного розчину NaOH (0,27 мл, 0,81 ммоль), МеОН (1,5 мл) і ТГФ (1,5 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 6 год. і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (0-10 % МеОН у CH_2Cl_2) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (24 мг, вихід 25 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{24}N_6O_2$, 428,20; отримане m/z 429,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 11,66 (шир. с, 1Н), 8,71 (шир. с, 1Н), 8,47 (шир. с, 1Н), 7,52 (шир. с, 2Н), 7,48-7,31 (м, 3Н), 7,11 (т, J=7,0 Гц, 1Н), 6,60 (шир. с, 1Н), 5,52 (с, 2Н), 4,42 (шир. с, 1Н), 2,44-2,23 (м, 4Н), 2,08-1,70 (м, 5Н), 1,40-1,22 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 110:

(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксициклопропанкарбоксімідамід



Стадія А: (EZ)-циклопропанкарбальдегід оксим. Розчин циклопропанкарбоксальдегіду (3,00 г, 42,8 ммоль), гідрохлориду гідроксиламіну (8,92 г, 128 ммоль), ацетату натрію (10,5 г, 128 ммоль), етанолу (150 мл) і води (30 мл) перемішували за температури 70 °С протягом 10 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, екстрагували етилацетатом (50 мл × 2), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (4,8 г) у вигляді безбарвної олії. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,80 (шир. с, 1Н), 6,95 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 1,66–1,52 (м, 1Н), 0,69–0,57 (м, 4Н).

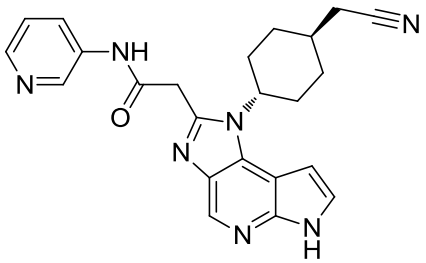
Стадія В: (EZ)-N-гідроксициклопропанкарбімідоїлхлорид. NCS (11 г, 85 ммоль) додавали до розчину (EZ)-циклопропанкарбальдегідоксиму (4,8 г, 56 ммоль) і ДМФА (50 мл), і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. за температури 15 °С. Додавали воду (20 мл), реакційну суміш екстрагували етилацетатом (20 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в

заголовку сполуки (2,1 г, вихід 28 %) у вигляді безбарвної олії. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,84 (с, 1H), 1,97-1,84 (м, 1H), 1,00-0,93 (м, 2H), 0,89-0,81 (м, 2H).

Стадія C: (EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксициклопропанкарбоксімідамід. Розчин гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 300 мг, 0,870 ммоль), (EZ)-N-гідроксициклопропанкарбімідоїлхлориду (104 мг, 0,870 ммоль), триетиламіну (0,61 мл, 4,4 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували протягом 2 год. за температури 15 °C. Додавали воду (10 мл) і реакційну суміш екстрагували етилацетатом (20 мл) і дихлорметаном (10 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти концентрували до сухого залишку й залишок спочатку очищали препаративною основною РХВТ з використанням колонки Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: від 16 % до 46 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3). Потім цю сполуку додатково очищали препаративною кислотною РХВТ з колонкою Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: від 10 % до 30 % (об./об.) CH_3CN і водн. HCl (0,006 N)). Чисті фракції, отримані препаративною кислотною РХВТ збирали, доводили до pH = 7-8 насиченим водним $NaHCO_3$ і концентрували до сухого залишку. Тверду речовину відфільтровували й промивали водою (2 мл × 3). Осад на фільтрі суспендували у воді (10 мл) і CH_3CN (2 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону, і потім ліофілізували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (40 мг, вихід 12 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{25}N_7O$, 391,21; отримане m/z 392,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,87 (шир. с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,47 (т, J = 3,2 Гц, 1H), 6,75-6,68 (м, 1H), 6,33 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,80 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,75-4,62 (м, 1H), 2,60 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,42-2,27 (м, 2H), 2,06-1,85 (м, 5H), 1,71-1,61 (м, 1H), 1,57-1,41 (м, 2H), 0,63-0,50 (м, 4H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 111:

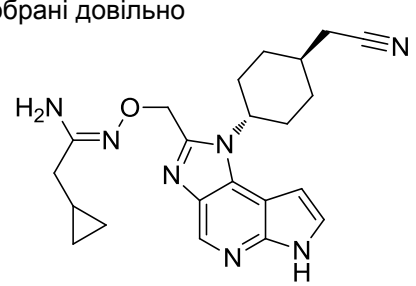
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(піридин-3-іл)ацетамід



До розчину натрію 2-(1-((1R,4R)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 66 мг, 0,18 ммоль) і піридин-3-аміну (44 мг, 0,47 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали PyBOP (190 мг, 0,37 ммоль) і ДІПЕА (0,10 мл, 0,58 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, і залишок очищали РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (14 мг, вихід 14 %) у вигляді піни. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{23}N_7O$, 413,20; отримане m/z 414,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,38 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,63-8,53 (м, 2H), 8,05 (дд, J=6,1, 8,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,15 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,77 (шир. с, 1H), 2,65-2,45 (м, 4H), 2,25 (д, J=10,6 Гц, 2H), 2,20-2,08 (м, 3H), 1,62-1,47 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 112:

(Z)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-2-циклопропілацетімідамід; структура являє собою (Z) або (E) ізомер, а позначення (Z) і відповідна йому структура нижче обрані довільно



Стадія A: (Z)-2-циклопропіл-N'-гідроксіацетімідамід. Розчин циклопропілацетонітрилу (2,0 г, 25 ммоль), гідрохлориду гідроксиламіну (3,4 г, 49 ммоль), Na_2CO_3 (5,2 г, 49 ммоль), етанолу (48 мл) і води (16 мл) перемішували протягом 12 год. за температури 80 °C. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, і залишок розподіляли між етилацетатом (50 мл) і водою (50 мл). Органічну фазу збирали, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку з

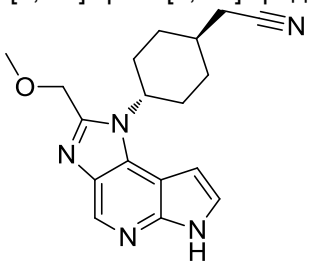
утворенням зазначеної в заголовку сполуки (2,4 г, вихід 77 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,76 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 1,83 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 1,00-0,82 (м, 1H), 0,43-0,33 (м, 2H), 0,13-0,05 (м, 2H).

Стадія B: (Z)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-2-циклопропілацетімідамід. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 8, 300 мг, 0,641 ммоль), (Z)-2-циклопропіл-N'-гідроксіацетімідаміду (220 мг, 1,92 ммоль), Cs_2CO_3 (1,0 г, 3,2 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували протягом 18 год. за температури 10 °C. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (1,6 г, вихід 100 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{28}H_{31}N_7O_3S$, 545,22; отримане m/z 546,1 $[M+H]^+$.

Стадія C: (Z)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-2-циклопропілацетімідамід. Зазначену в заголовку сполуку (60 мг, вихід 23 %) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням (Z)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил))-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-2-циклопропілацетімідаміду (1,6 г, 0,65 ммоль, чистота 22 %) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду. Спочатку очищення виконували колонковою флеш-хроматографією (елюент: ДХМ: метанол = від 100:0 до 85:15). Зазначену в заголовку сполуку додатково очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: від 21 % до 51 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3). МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{27}N_7O$, 405,23; отримане m/z 406,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,88 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 4,81-4,67 (м, 1H), 2,58 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,43-2,28 (м, 2H), 2,10-1,91 (м, 5H), 1,81 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 1,50-1,33 (м, 2H), 0,99-0,88 (м, 1H), 0,41-0,32 (м, 2H), 0,11-0,05 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 113:

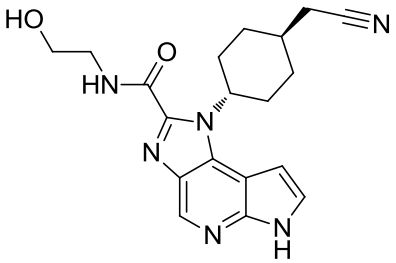
2-((1r,4r)-4-(2-(метоксиметил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 12, 350 мг, 0,750 ммоль) у ТГФ (10 мл) обробляли 0,5 М розчином NaOMe в MeOH (3,8 мл, 1,9 ммоль) за КТ протягом 2 год. і концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між CH_2Cl_2 і водою. Екстракт сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (50–100 % EtOAc у гептанах, потім 10 % MeOH у CH_2Cl_2) і потім РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК). Зібраний матеріал розчиняли в 10 % MeOH у CH_2Cl_2, пропускали через два картриджа з 500 мг карбонату SILICYCLE SPE-R66030B-03P для видалення ТФК й елюювали 10 % MeOH у CH_2Cl_2 з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (98 мг, вихід 41 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{18}H_{21}N_5O$, 323,17; отримане m/z 324,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 13,45 (шир. с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,56 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,84 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,80-4,65 (м, 1H), 3,44 (с, 3H), 2,56-2,44 (м, 4H), 2,27-2,14 (м, 3H), 2,17-2,10 (м, 2H), 1,63-1,46 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 114:

1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(2-гідроксіетил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід

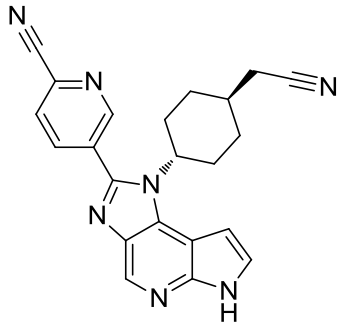


Зазначену в заголовку сполуку (21 мг, вихід 28 %) отримували з використанням аналогічних умов,

як описано в прикладі 50, стадія A, і з використанням 2-аміноетанолу замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{19}H_{22}N_6O_2$, 366,18; отримане m/z 367,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,64 (с, 1H), 7,51 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 5,72–5,47 (м, 1H), 3,76 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 3,56 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 2,74-2,46 (м, 4H), 2,26-1,96 (м, 5H), 1,59-1,38 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 115:

5-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)піколінонітрил

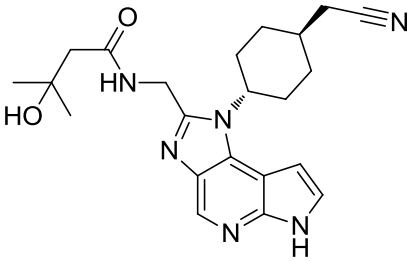


Стадія A: 5-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)піколінонітрил. Розчин 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 152 мг, 0,346 ммоль), 5-формілпіколінонітрилу (92 мг, 0,70 ммоль) і гідросульфіту натрію (202 мг, 0,986 ммоль) у ДМСО (1 мл), MeOH (1 мл) і дистильованій воді (0,5 мл) у герметичній пробірці нагрівали за температури 100 °C протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували й залишок фільтрували. Тверду речовину жовтого кольору промивали водою й сушили на повітрі з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (150 мг), яку передавали на наступну стадію без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{28}H_{23}N_7O_2S$, 521,16; отримане m/z 522,2 $[M+H]^+$.

Стадія B: 5-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)піколінонітрил. Суміш 5-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридину-2-іл)піколінонітрилу (150 мг, 0,29 ммоль), піролідину (0,10 мл, 1,2 ммоль), 3 M NaOH (водн.) (0,24 мл, 0,72 ммоль), ТГФ (1,5 мл) і MeOH (1,5 мл) перемішували за КТ протягом 5 год. і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (3-10 % MeOH у CH_2Cl_2) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (8,0 мг, вихід 7 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{19}N_7$, 381,17; отримане m/z 382,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 10,13 (шир. с, 1H), 9,02 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,23 (дд, J=2,0, 8,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,49 (т, J=3,0 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=2,0, 3,0 Гц, 1H), 4,46-4,37 (м, 1H), 2,73-2,59 (м, 2H), 2,42 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,25-2,15 (м, 2H), 2,15-2,03 (м, 3H), 1,40 (дк, J=3,5, 13,0 Гц, 2H)

Синтез і визначення характеристик прикладу 116:

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-гідрокси-3-метилбутанамід

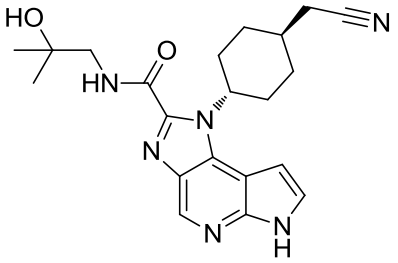


HATU (100 мг, 0,264 ммоль) додавали до розчину гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 100 мг, 0,264 ммоль, чистота 91 %), бета-гідроксіізовалеріанової кислоти (31,2 мг, 0,264 ммоль), DIEA (0,230 мл, 1,32 ммоль) і CH_2Cl_2 (5 мл) і перемішували протягом 0,5 год. за температури 10 °C. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промивали водою (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок спочатку очищали препаративною ТШХ (елюент: CH_2Cl_2: метанол = 10:1). Потім залишок додатково очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Agela DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: від 8 % до 38 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 10 мМ NH_4HCO_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (30 мг, вихід 28 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{28}N_6O_2$, 408,23; отримане m/z 409,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,89 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,52-8,47 (м, 1H), 7,48 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,69

(д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,61-4,47 (м, 1H), 2,59 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,42-2,32 (м, 2H), 2,30 (с, 2H), 2,10-1,86 (м, 5H), 1,48-1,31 (м, 2H), 1,19 (с, 6H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 117:

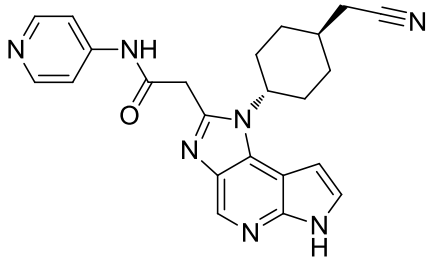
1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку (27 мг, вихід 34 %) отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 50, стадія A, з використанням 1-аміно-2-метілпропан-2-олу замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{26}N_6O_2$, 394,21; отримане m/z 395,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 10,79 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,24 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,55-7,37 (м, 1H), 6,89-6,65 (м, 1H), 6,30-5,56 (м, 1H), 3,52 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 3,10 (с, 1H), 2,63-2,53 (м, 2H), 2,39 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 2,25-1,96 (м, 5H), 1,64-1,43 (м, 2H), 1,36 (с, 6H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 118:

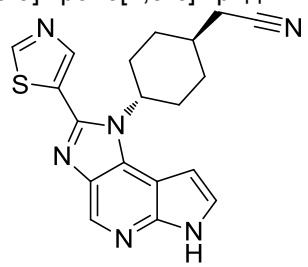
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(піридин-4-іл)ацетамід



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 66 мг, 0,18 ммоль) і піридин-4-аміну (41 мг, 0,44 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали PyBOP (190 мг, 0,37 ммоль) і ДІПЕА (0,10 мл, 0,58 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, і залишок очищали РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (6 мг, вихід 6 %) у вигляді піни. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{23}N_7O$, 413,20; отримане m/z 414,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,86 (с, 1H), 8,66 (д, J=7,6 Гц, 2H), 8,19 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,77 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,17 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,73 (шир. с, 1H), 2,65-2,47 (м, 4H), 2,30-2,20 (м, 3H), 2,19-2,08 (м, 4H), 1,63-1,42 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 119:

2-((1r,4r)-4-(2-(тіазол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)-циклогексил)ацетонітрил



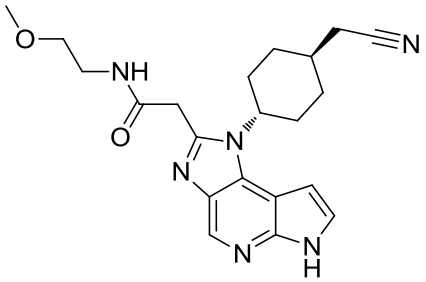
Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(тіазол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До 20 мл флакону для мікрохвильового реактора додавали 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 1, 197 мг, 0,448 ммоль) і тіазол-5-карбоксальдегід (120 мг, 1,00 ммоль) у вигляді твердих речовин. Додавали ДМСО (2 мл), MeOH (2 мл) і дистильовану воду (1 мл) з утворенням суміші жовтого кольору. Потім додавали гідросульфіт натрію (262 мг, 1,51 ммоль) у вигляді твердої речовини й флакон герметизували. Флакон поміщали до попередньо нагрітого до температури 100 °C нагрівального блока на 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й по краплях додавали до 60 мл води при перемішуванні. Осад, що утворився, збирали фільтрацією й сушили спочатку на відкритому повітрі, а потім у високому вакуумі протягом 3 год. з утворенням зазначеної в

заголовку сполуки (176 мг, вихід 78 %) у вигляді твердої речовини канарково-жовтого кольору, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{22}N_6O_2S_2$, 502,12; отримане m/z 503,1 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(тіазол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку (68 мг, вихід 54 %) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 2, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(тіазол-5)-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (176 мг, 0,35 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (40 г SiO_2, 0-5 % 2 N NH_3-MeOH/EA) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки. МС (IEP): розрахована маса для $C_{19}H_{18}N_6OS$, 362,13; отримане m/z 363,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,04 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,55 (т, J = 3,1 Гц, 1H), 6,80 (дд, J = 3,5, 1,8 Гц, 1H), 4,74-4,54 (м, 1H), 2,57 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,49-2,40 (м, 2H), 2,12-1,94 (м, 5H), 1,49-1,34 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 120:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-метоксіетил)ацетамід

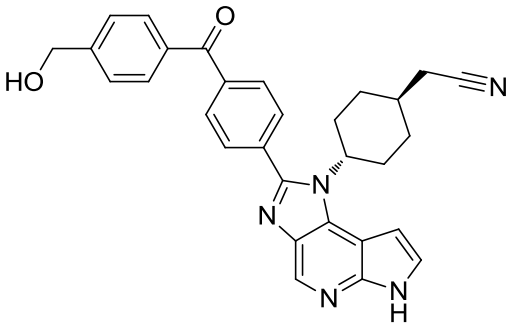


Стадія A: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-метоксіетил)ацетамід. Суміш етил 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 3, 160 мг, 0,32 ммоль), 2-метоксіетанаміну (210 мг, 2,8 ммоль) і NH_4NO_3 (50 мг, 0,63 ммоль) нагрівали за температури 65 °C протягом 16 год. Після витримування за кімнатної температури протягом ночі до суміші додавали CH_2Cl_2 і воду. Осаджену тверду речовину білого кольору фільтрували, промивали водою й сушили з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (69 мг, 41 %). Фільтрат екстрагували CH_2Cl_2, об'єднані екстракти промивали водою й водний шар знову екстрагували CH_2Cl_2 (1 раз). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували з утворенням другої порції зазначеної в заголовку сполуки (90 мг, 53 %) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{30}N_6O_4S$, 534,6; отримане m/z 535,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,84 (с, 1H), 8,23 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,85 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 2H), 6,85 (д, J=4,0 Гц, 2H), 4,63-4,52 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,42 (д, J=2,5 Гц, 4H), 3,29 (с, 3H), 2,42 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,38-2,25 (м, 2H), 2,16 (д, J=13,1 Гц, 2H), 2,10-1,96 (м, 3H), 1,54-1,40 (м, 2H).

Стадія B: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-метоксіетил)ацетамід. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням умов, аналогічних описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-метоксіетил)ацетаміду (90 мг, 0,17 ммоль) і 3 N NaOH (водн.) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду й KOH у воді з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (50 мг, вихід 75 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{26}N_6O_2$, 394,21; отримане m/z 395,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 11,38 (шир. с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,69 (шир. с, 1H), 7,47 (т, J=3,0 Гц, 1H), 6,77-6,70 (м, 1H), 4,67 (шир. с, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,51-3,45 (м, 4H), 3,31 (с, 3H), 2,56 (шир. с, 2H), 2,42 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,19 (шир. д, J=12,6 Гц, 2H), 2,15-2,02 (м, 3H), 1,57-1,41 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 121:

2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-(гідроксиметил)бензоїл)феніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил

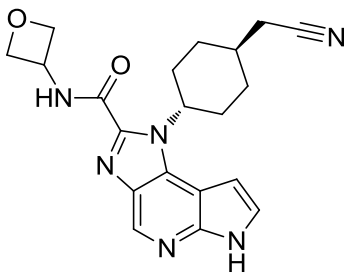


Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-(гідроксиметил)бензоїл)феніл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До розчину 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 294 мг, 0,670 ммоль) у ДМСО (5,70 мл) і MeOH (1,14 мл) у флаконі для мікрохвильового реактора додавали 4-(4-(гідроксиметил)бензоїл)бензальдегід (177 мг, 0,737 ммоль), а потім гідросульфіт натрію (343 мг, 1,67 ммоль). Флакон закривали й нагрівали до температури 100 °C протягом вихідних. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли водою (5 мл) та перемішували протягом 5 хвилин. Осад жовтувато-коричневого кольору, що утворився, збирали фільтрацією, промивали водою (50 мл) і дозволяли йому повністю висохнути. Тверду речовина елюювали з воронки Бюхнера з використанням CH_2Cl_2/MeOH і збирали в круглодонну колбу. Органічну фазу потім концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору (421 мг, 99 %), яку використовували без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{36}H_{31}N_5O_4S$, 629,21; отримане m/z 630,3 $[M+H]^+$

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-(гідроксиметил)бензоїл)феніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку (136 мг, вихід 41 %) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-(гідроксиметил)бензоїл)феніл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (421 мг, 0,669 ммоль) замість 2-(1)-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду з утворенням зазначеної в заголовку сполуки. Неочищений матеріал очищали на колонці з 24 г силікагелю з використанням від 0 % до 10 % MeOH у ДХМ у якості елюенту. Для подальшого очищення зазначеної в заголовку сполуки її розтирали з ацетонітрилом і збирали вакуумною фільтрацією з утворенням зазначеного у заголовку матеріалу у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{30}H_{27}N_5O_2$, 489,22; отримане m/z 490,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,03 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,94 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,90 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,81 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,58-7,49 (м, 3H), 6,82 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,44 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,64 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,53-4,39 (м, 1H), 2,54 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 2,47-2,38 (м, 2H), 2,11-1,92 (м, 5H), 1,37-1,21 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 122:

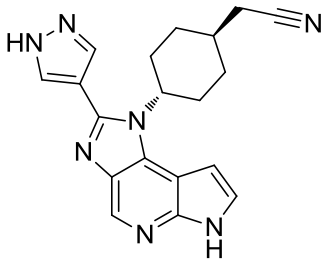
1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(оксетан-3-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку (25 мг, вихід 24 %) отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 50, і з використанням оксетан-3-аміну замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{22}N_6O_2$, 378,18; отримане m/z 379,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) д 10,25 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,38 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 3,6, 1,8 Гц, 1H), 6,88-6,74 (шир., 1H), 6,32-5,64 (м, 1H), 5,41-5,16 (м, 1H), 5,03 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 4,76 (дд, J = 7,0, 6,3 Гц, 2H), 2,76-2,51 (м, 2H), 2,40 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 2,22-2,02 (м, 5H), 1,57-1,38 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 123:

2-((1r,4r)-4-(2-(1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил

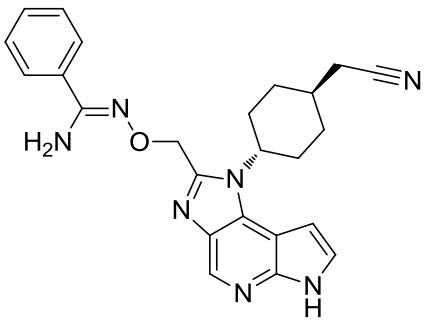


Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До 20 мл флакону для мікрохвильового реактору додавали 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 1, 1070 мг, 2,44 ммоль) і 1H-піразол-4-карбальдегід (444 мг, 4,62 ммоль) у вигляді твердих речовин. До реакційної суміші додавали ДМСО (12 мл), MeOH (12 мл) і дистильовану воду (6 мл), в результаті чого отримували суміш жовтого кольору. Потім додавали гідросульфіт натрію (1060 мг, 6,09 ммоль) у вигляді твердої речовини й флакон герметизували. Флакон поміщали до попередньо нагрітого до температури 100 °C нагрівального блока на 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й по краплях додавали до 60 мл води при перемішуванні та продовжували перемішування протягом 30 хвилин. Осад білого кольору, що утворився, збирали фільтрацією, промивали водою (50 мл) і сушили спочатку на відкритому повітрі, а потім у високому вакуумі протягом ночі. Частину матеріалу (208 мг) очищали колонковою флеш-хроматографією (24 г SiO_2, 0-15 % 2 N NH_3-MeOH/EA) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (112 мг, вихід 9 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{23}N_7O_2S$, 485,16; отримане m/z 486,2 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До 10 мл флакону для мікрохвильового реактору додавали 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил (110 мг, 0,227 ммоль) у вигляді твердої речовини з подальшим додаванням фториду тетрабутиламонію (0,566 мл, 1 М, 0,566 ммоль), і флакон закривали й нагрівали до температури 100 °C в мікрохвильовому реакторі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (56 мг, вихід 71 %) у вигляді порошку білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{19}H_{19}N_7$, 345,17; отримане m/z 346,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 13,38 (с, 1H), 11,89 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,43-7,81 (м, 2H), 7,49 (т, J = 3,0 Гц, 1H), 6,75 (дд, J = 3,5, 1,8 Гц, 1H), 4,67-4,46 (м, 1H), 2,56 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,49-2,39 (м, 2H), 2,13-1,91 (м, 5H), 1,45-1,30 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 124:

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)бензімідамід; структура являє собою (Z) або (E) ізомер, а позначення (Z) і відповідна йому структура нижче обрані довільно



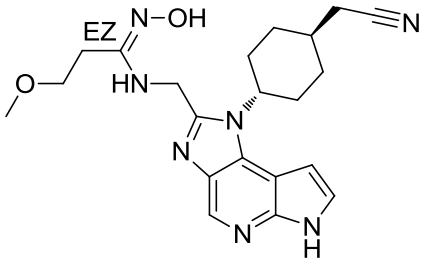
Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-((((Z*)-2-аміно-2-фенілвініл)окси)метил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил 2,2,2-трифторацетат. Суміш 2-((1r,4r)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 13, 49 мг, 0,10 ммоль), N'-гідроксибензімідаміду (29 мг, 0,21 ммоль), K_2CO_3 (23 мг, 0,17 ммоль) у ДМФА (1 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 15 год. Додавали ще N'-гідроксибензімідамід (16 мг, 0,12 ммоль), K_2CO_3 (45 мг, 0,33 ммоль) і ДМФА (1 мл). Після перемішування протягом ночі тверду речовину відфільтровували й фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали РХВТ з оберненою фазою (10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (50 мг, 70 %), МС (IEP):розрахована маса для $C_{30}H_{29}N_7O_3S$, 567,2; отримане m/z 568,3 $[M+H]^+$.

Стадія B: (Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)бензімідамід. Суміш 2-((1r,4r)-4-(2-((((Z)-2-аміно-2-фенілвініл)окси)метил)-6-

(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу, 2,2,2-трифторацетату (50 мг, 0,073 ммоль), 1 M NaOH (водн.) (0,25 мл, 0,25 ммоль), ТГФ (0,7 мл) і MeOH (0,7 мл) перемішували за КТ протягом 18 год. і концентрували у вакуумі. Залишок очищали РХВТ з оберненою фазою (10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК). Фракції збирали й розчинники видаляли в умовах зниженого тиску. Залишок розподіляли між насиченим $NaHCO_3$ (водн.) й EtOAc (4 рази). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (30 мг, 95 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{25}N_7O$, 427,21; отримане m/z 428,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 10,92 (шир. с, 1H), 8,84 (шир. с, 1H), 7,67-7,57 (м, 2H), 7,46-7,36 (м, 4H), 6,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,94-4,79 (м, 3H), 2,65-2,45 (м, 2H), 2,37 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,21-1,98 (м, 5H), 1,51-1,34 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 125:

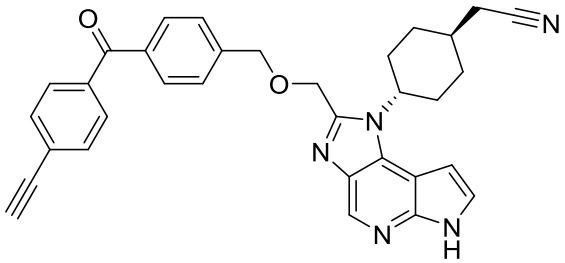
(EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідрокси-3-метоксипропанімідамід



Розчин гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 300 мг, 0,870 ммоль), N-гідрокси-3-метоксипропанімідоїлхлориду (120 мг, 0,870 ммоль), триетиламіну (0,364 мл, 2,61 ммоль) і ДМФА (6 мл) перемішували протягом 2 год. за температури 20 °C. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Boston Green ODS 150 мм × 30 мм, 5 мкм (елюент: від 4 % до 34 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,1 % ТФК). Чисті фракції з цього циклу РХВТ збирали, доводили до pH 7-8 насиченим водним $NaHCO_3$ і леткі розчинники видаляли в умовах зниженого тиску. Водний шар екстрагували етилацетатом (20 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок додатково очищали препаративною РХВТ з колонкою Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: від 8 % до 38 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (30 мг, вихід 8 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{27}N_7O_2$, 409,22; отримане m/z 410,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,88 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 6,74-6,69 (м, 1H), 6,33 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,72-4,60 (м, 3H), 3,43 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,60 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,43-2,24 (м, 2H), 2,11-1,84 (м, 7H), 1,57-1,43 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 126:

2-((1r,4r)-4-(2-(((4-(4-етинілбензоїл)бензил)окси)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Стадія A: (4-(бромметил)феніл)(4-бромфеніл)метанон. До розчину 4-бром-4'метилбензофенону (1,00 г, 3,64 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) в атмосфері азоту додавали NBS (0,712 г, 4,00 ммоль) і АІБН (0,060 мг, 0,36 ммоль) і перемішували протягом 2 год. за температури 90 °C з утворенням розчину білого кольору. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (1,3 г, вихід 83 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,76 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,69-7,60 (м, 4H), 7,51 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,53 (с, 2H).

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(((4-(4-бромбензоїл)бензил)окси)метил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(гідроксиметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 7, 500 мг, 0,80 ммоль), (4-(бромметил)феніл)(4-бромфеніл)метанону (515 мг, 1,20 ммоль), оксиду срібла (742 мг, 3,20 ммоль) і ДМФА (12 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. у темряві. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й концентрували до сухого

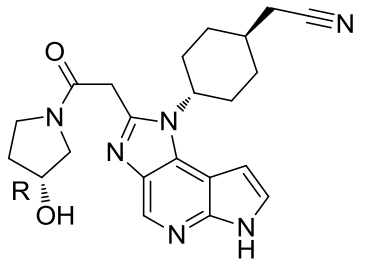
залишку, який очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{37}H_{32}BrN_5O_4S$, 721,14; отримане m/z 723,9 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,90 (с, 1Н), 8,25 (д, J = 8,0 Гц, 2Н), 7,86 (д, J = 4 Гц, 1Н), 7,76 (д, J = 8,0 Гц, 2Н), 7,66-7,63 (м, 4Н), 7,58-7,55 (м, 1Н), 7,51-7,47 (м, 2Н), 7,43-7,40 (м, 2Н), 6,84 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 4,93 (с, 2Н), 4,65-4,59 (м, 3Н), 2,44-2,41 (м, 2Н), 2,38-,30 (м, 2Н), 2,15-2,07 (м, 5Н), 1,51-1,43 (м, 2Н).

Стадія C: 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(((4-(4-((триметилсиліл)етиніл)бензоїл)бензил)окси)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил. 2-((1r,4r)-4-(2-(((4-(4-бромбензоїл)бензил)окси)метил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил (40 мг, 0,037 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (4,2 мг, 0,0037 ммоль), триетиламін (45 мг, 0,44 ммоль), йодид міді (I) (0,42 мг, 0,0022 ммоль) і ДМФА (1 мл) додавали в пробірку для мікрохвильового реактора об'ємом 2 мл і продували азотом протягом 10 хвилин. Реакційну суміш обробляли триметилсилілацетиленом (36 мг, 0,37 ммоль) і перемішували при нагріванні за температури 110 °С в мікрохвильовому реакторі протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури. Суспензію фільтрували через шар Celite®, і цей шар промивали етилацетатом (10 мл). Фільтрат концентрували до сухого залишку й очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Phenomenex Synergi C_{18} 150 мм × 30 мм, 4 мкм (елюент: від 77 % до 95 % (об./об.) CH_3CN і водн. HCl (0,006 N)). Чисті фракції збирали, pH доводили до pH = 7-8 за допомогою твердого бікарбонату натрію, і леткі речовини видаляли у вакуумі. Залишок розбавляли водою (15 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (45 мл × 3), й об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували та концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{42}H_{41}N_5O_4SSi$, 739,26; отримане m/z 740,2 $[M+H]^+$.

Стадія D: 2-((1r,4r)-4-(2-(((4-(4-етинілбензоїл)бензил)окси)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку (тверду речовину світло-жовтого кольору, 800 мг, вихід 8 %)) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(((4-(4-((триметилсиліл)етиніл)бензоїл)бензил)окси)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (16 мг, 0,018 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду. МС (IEP): розрахована маса для $C_{33}H_{29}N_5O_2$, 527,23; отримане m/z 528,0 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,93 (шир. с, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 7,77-7,72 (м, 3Н), 7,71 (с, 1Н), 7,67-7,63 (м, 2Н), 7,55 (д, J = 8,0 Гц, 2Н), 7,51-7,48 (м, 1Н), 6,76-6,72 (м, 1Н), 4,96 (с, 2Н), 4,69 (с, 2Н), 4,66-4,58 (м, 1Н), 4,49 (с, 1Н), 2,58 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,43-2,29 (м, 2Н), 2,06-1,88 (м, 5Н), 1,45-1,33 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 127:

2-((1r,4r)-4-(2-(2-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил

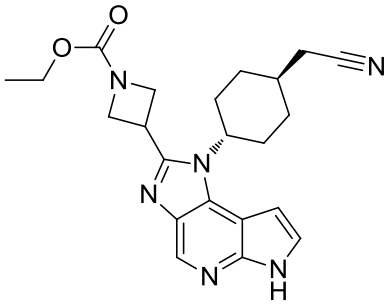


До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 300 мг, 0,835 ммоль), (R)-піролідин-3-олу (114 мг, 0,918 ммоль), ДІПЕА (0,29 мл, 1,67 ммоль) і ДМФА (5 мл) додавали PyBOP (428 мг, 0,918 ммоль) за температури 0 °С і перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Суміш гасили 10 мл води й екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Як органічну фазу, так і водну фазу концентрували з утворенням залишку, який спочатку очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Xtimate C_{18} 150 × 25 мм × 5 мкм (елюент: від 13 % до 33 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 10 мМ NH_4HCO_3). Потім отриману сполуку промивали сумішшю 2-метокси-2-метилпропан/метанол для подальшого очищення з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (79 мг, вихід 23 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{26}N_6O_2$, 406,21; отримане m/z 407,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,82 (шир. с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 7,47-7,44 (м, 1Н), 6,72-6,69 (м, 1Н), 5,15-4,98 (м, 1Н), 4,47-4,25 (м, 2Н), 4,23-4,07 (м, 2Н), 3,77-3,62 (м, 2Н), 3,51-3,42 (м, 1Н), 3,33-3,25 (м, 1Н), 2,59-2,54 (м, 2Н), 2,41-2,27 (м, 2Н), 2,08-1,73 (м, 7Н), 1,44-1,28 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 128:

Етил 3-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-

іл)азетидин-1-карбоксилат



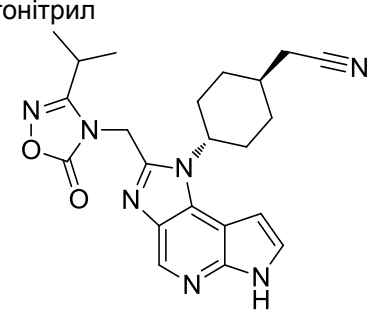
Стадія A: 2-((1r,4r)-4-((1-((4-бромфеніл)сульфоніл)-5-нітро-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил. Суміш гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-аміноциклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, стадія D, 437 мг, 2,50 ммоль), 1-((4-бромфеніл)сульфоніл)-4-хлор-5 нітро-1H-піроло[2,3-b]піридину (932 мг, 2,24 ммоль), DIEPA (1,30 мл, 7,94 ммоль) у ДМСО (3 мл) нагрівали за температури 100 °C протягом 1 год. Суміш охолоджували. Додавали H_2O (100 мл). Було сформовано тверді речовини. Після фільтрації тверді речовини збирали, повторно розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл) і промивали H_2O (50 мл). Органічний шар концентрували з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (1100 мг, вихід 95 %), яку використовували без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{20}BrN_5O_4S$, 518,4; отримане m/z, 517,7/519,7 (атом Cl) $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(азетидин-3-іл)-6-((4-бромфеніл)сульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Розчин 2-((1r,4r)-4-((1-((4-бромфеніл)сульфоніл)-5-нітро-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (519 мг, 1,00 ммоль), трет-бутил-3-формілазетидин-1-карбоксилату (371 мг, 2,00 ммоль), дитіоніту натрію (523 мг, 3,00 ммоль), ДМСО (2,5 мл) і води (0,15 мл) нагрівали до температури 100 °C протягом 16 годин. Додавали воду (20 мл). Осад, що утворився, збирали фільтрацією й очищали колонковою флеш-хроматографією. До цього матеріалу додавали CH_2Cl_2 (5 мл) і ТФК (1 мл) і перемішували протягом 0,5 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку. До залишку додавали CH_2Cl_2 (10 мл) і насичений $NaHCO_3$ (10 мл), органічний шар збирали й концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки (200 мг). МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{25}BrN_6O_2S$, 552,09; отримане m/z 554,7 $[M+H]^+$.

Стадія C: етил 3-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)азетидин-1-карбоксилат. До розчину етил карбонохлоридату (0,0362 мл, 0,379 ммоль) і триетиламіну (40 мг, 0,40 ммоль) у CH_2Cl_2 (3 мл) додавали 2-((1r,4r)-4-(2-(азетидин-3-іл))-6-((4-бромфеніл)сульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил (200 мг, 0,361 ммоль) у CH_2Cl_2 (0,5 мл) і перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Додавали воду (10 мл), органічний шар збирали й концентрували до сухого залишку. Залишок розчиняли в суміші ТГФ/MeOH/NaOH (1 M) (1 мл/1 мл/1 мл) і нагрівали за температури 80 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, і залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (16 мг, вихід 11 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{26}N_6O_2$, 406,21; отримане m/z 407,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,69 (с, 1H), 7,40 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 6,67 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,70-4,35 (м, 4H), 4,26-4,01 (м, 3H), 3,88-3,42 (м, 1H), 2,68-2,40 (м, 4H), 2,29-1,92 (м, 5H), 1,59-1,38 (м, 2H), 1,28 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 129:

2-((1r,4r)-4-(2-((3-ізопропіл-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-4(5H)-іл)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил

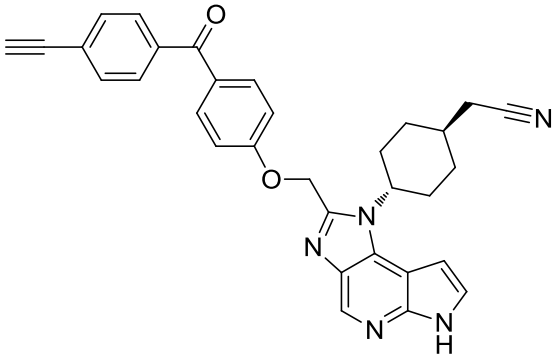


Розчин (EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксіізобутирімідаміду (15 мг, 0,035 ммоль), отриманий у прикладі 61, КДІ (6,2 мг, 0,038 ммоль) і ТГФ (1 мл) перемішували протягом 1,5 год за температури 70 °C. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: від 25 % до 55 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (5 мг, вихід 35 %) у вигляді твердої речовини білого

кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{25}N_7O_2$, 419,21; отримане m/z 420,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,93 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 7,53-7,47 (м, 1Н), 6,75 (с, 1Н), 5,39 (с, 2Н), 4,64-4,49 (м, 1Н), 3,09-2,97 (м, 1Н), 2,61 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,44-2,26 (м, 2Н), 2,12-1,91 (м, 5Н), 1,55-1,37 (м, 2Н), 1,15 (д, J = 6,8 Гц, 6Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 130:

2-((1r,4r)-4-(2-((4-(4-етинілбензоїл)фенокси)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Стадія А: 2-((1r,4r)-4-(2-((4-(4-бромбензоїл)фенокси)метил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Розчин (4-бромфеніл)(4-гідроксифеніл)метанону (289 мг, 0,968 ммоль), 2-((1r,4r)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 8, 530 мг, 1,02 ммоль), ДМФА (10 мл), K_2CO_3 (282 мг, 2,04 ммоль) і KI (16,9 мг, 0,102 ммоль) перемішували за температури 60 °С протягом 3 год. Реакційну суміш гасили водою (250 мл) і промивали EtOAc (2 × 250 мл), органічні екстракти об'єднували, промивали соляним розчином (150 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: петролейний етер: етилацетат = від 100:0 до 36:64) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (330 мг, вихід 44 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{36}H_{30}BrN_5O_4S$, 707,12; отримане m/z 710,0 $[M+H]^+$.

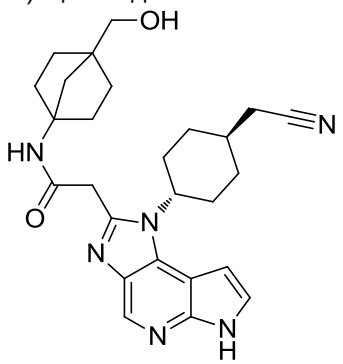
Стадія В: 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-((4-(4-((триметилсиліл)етиніл)бензоїл)фенокси)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил. 2-((1r,4r)-4-(2-((4-(4-бромбензоїл)фенокси)метил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил (250 мг, 0,353 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (40,8 мг, 0,0353 ммоль), триетиламін (428 мг, 4,23 ммоль), йодид міді (I) (4,0 мг, 0,0,021 ммоль) і ДМФА (6 мл) додавали в 10 мл пробірку для мікрохвильового реактора й продували азотом протягом 10 хвилин. Реакційну суміш обробляли триметилсилілацетиленом (347 мг, 3,53 ммоль) і перемішували при нагріванні за температури 110 °С в мікрохвильовому реакторі протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури. Суспензію фільтрували через шар Celite®, і цей шар промивали етилацетатом (20 мл). Фільтрат концентрували до сухого залишку й очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: петролейний етер: етилацетат = від 10:1 до 1:2) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (212 мг, 68 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{41}H_{39}N_5O_4SSi$, 725,25; отримане m/z 726,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,91 (с, 1Н), 8,28-8,20 (м, 2Н), 7,86 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 7,76 (д, J = 8,8 Гц, 2Н), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,58-7,46 (м, 5Н), 7,12 (д, J = 8,8 Гц, 2Н), 6,83 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 5,51 (с, 2Н), 4,73-4,59 (м, 1Н), 2,44 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,40-2,28 (м, 2Н), 2,22-2,12 (м, 2Н), 2,11-1,93 (м, 3Н), 1,54-1,46 (м, 2Н), 0,27 (с, 9Н).

Стадія С: 2-((1r,4r)-4-(2-((4-(4-етинілбензоїл)фенокси)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку (тверда речовина світло-жовтого кольору (42 мг, вихід 27 %)), яку отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія В, з використанням 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл))-2-((4-(4-((триметилсиліл)етиніл)бензоїл)фенокси)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (90 мг, 0,12 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду. Очищення здійснювали препаративною РХВТ з використанням колонки Phenomenex Gemini 150 мм× 25 мм, 10 мкм (елюент: від 45 % до 75 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3). МС (IEP): розрахована маса для $C_{32}H_{27}N_5O_2$, 513,22; отримане m/z 514,0 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,98 (шир. с, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 7,78 (д, J = 8,8 Гц, 2Н), 7,71-7,67 (м, 2Н), 7,66-7,62 (м, 2Н), 7,53-7,49 (м, 1Н), 7,30 (д, J = 8,8 Гц, 2Н), 6,79-6,73 (м, 1Н), 5,67 (с, 2Н), 4,70-4,57 (м, 1Н), 4,46 (с, 1Н), 2,59 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,44-2,28 (м, 2Н), 2,07-1,94 (м, 5Н), 1,49-1,31 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 131:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-

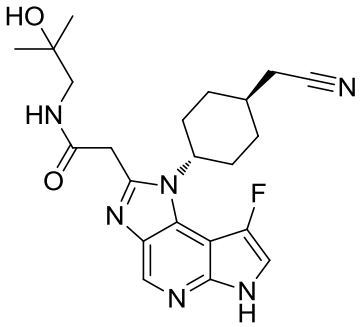
(гідроксиметил)біцикло[2.2.1]гептан-1-іл)ацетамід



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг неочищеного матеріалу, 0,557 ммоль), (4-амінобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)метанолу гідрохлориду (109 мг, 0,612 ммоль) і ДІПЕА (0,291 мл, 1,67 ммоль) у сухому ДМФА (6 мл) додавали PyBrOP (285 мг, 0,612 ммоль) за температури 0 °C і перемішували за кімнатної температури протягом 15 годин. Суміш розбавляли водою (10 мл) й екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною РХВТ з використанням колонки DuraShell 150 × 25 мм × 5 мкм (елюент: від 12 % до 42 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (37,2 мг, вихід 14 %) у якості твердої речовини жовтого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{32}N_6O_2$, 460,26; отримане m/z 461,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,53 (с, 1Н), 7,48 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 6,84 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 4,04 (с, 2Н), 3,56 (с, 2Н), 2,66-2,51 (м, 4Н), 2,18-2,05 (м, 5Н), 2,00-1,82 (м, 5Н), 1,77-1,65 (м, 4Н), 1,57-1,47 (м, 2Н), 1,44-1,35 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 132:

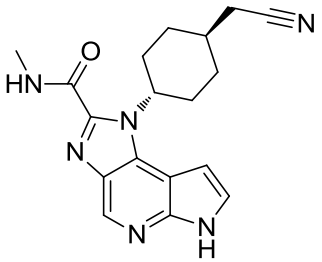
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-8-фтор-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід



Додавали 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід (55,4 мг, 0,136 ммоль), отриманий у прикладі 1, до 2 г пробірки, потім розчиняли в CH_3CN (1 мл) і воді (1 мл). Додавали $NaHCO_3$ (34 мг, 0,41 ммоль) при інтенсивному перемішуванні. Реакційну суміш повільно обробляли 1-хлорметил-4-фтор-1,4-діазонієбіцикло[2.2.2]октан-біс(тетрафторборат) (Selectfluor®) (72,1 мг, 0,203 ммоль) у вигляді розчину в 1 мл CH_3CN. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури й контролювали за допомогою РХМС. Реакційну суміш екстрагували (2 × 10 мл) CH_2Cl_2. Об'єднані органічні шари сушили над безводним $MgSO_4$ і концентрували до сухого залишку. Залишок спочатку очищали кислотною РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Xbridge 50 мм × 250 мм, 10 мкм (10-70 % CH_3CN-вода з ТФК у якості елюенту). Отриману сполуку піддавали подальшому очищенню за допомогою основної РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Xbridge 50 мм× 100 мм, 5 мкм (CH_3CN-вода з NH_4OH у якості елюенту) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (4 мг, вихід 7 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{27}FN_6O_2$, 426,22; отримане m/z 427,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,74 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 8,23-8,00 (м, 1Н), 7,49 (с, 1Н), 4,50 (с, 2Н), 4,07 (с, 2Н), 3,08 (д, J = 5,9 Гц, 2Н), 2,58-2,54 (м, 2Н), 2,35 (д, J = 14,8 Гц, 2Н), 2,00-1,80 (м, 5Н), 1,33 (д, J = 12,7 Гц, 2Н), 1,09 (с, 6Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 133:

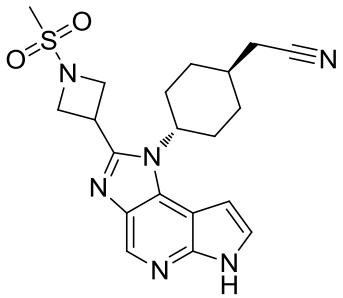
1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-метил-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку (28 мг, вихід 41 %) отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 50, стадія A, з використанням метиламіну замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{18}H_{20}N_6O$, 336,17; отримане m/z 337,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 11,28 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,90 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,62-7,41 (м, 1H), 6,93-6,75 (м, 1H), 6,31-5,76 (шир., 1H), 3,06 (д, J = 5,1 Гц, 3H), 2,75-2,55 (м, 2H), 2,40 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 2,27-2,03 (м, 5H), 1,60-1,40 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 134:

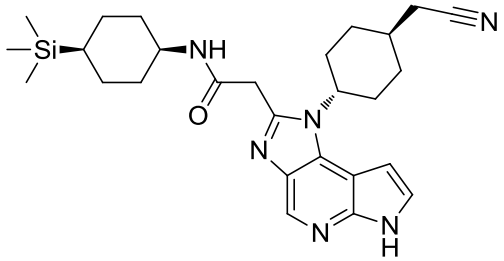
2-((1r,4r)-4-(2-(1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



До розчину 2-((1r,4r)-4-(2-(азетидин-3-іл)-6-((4-бромфеніл)сульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (50,0 мг, 0,0900 ммоль), отриманого в прикладі 128, стадія B, і ДІПЕА (3 екв.) в CH_2Cl_2 (5 мл) додавали метансульфонілхлорид (10,3 мг, 0,0903 ммоль) у ТГФ (0,5 мл) і перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Додавали воду (20 мл), органічну фазу збирали й концентрували до сухого залишку. Залишок розчиняли в суміші ТГФ/MeOH/NaOH (1 M) (1 мл/1 мл/1 мл) і суміш нагрівали до температури 80 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (7,00 мг, вихід 19 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{24}N_6O_2S$, 412,17; отримане m/z 413,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 9,22 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,43-7,34 (м, 1H), 6,77-6,57 (м, 1H), 4,65-4,37 (м, 4H), 4,26-4,06 (м, 1H), 3,49 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 2,98 (с, 3H); 2,72-2,36 (м, 4H), 2,27-1,91 (м, 5H), 1,49-1,37 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 135:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1S,4S)-4-(триметилсиліл)циклогексил)ацетамід



Стадія A: (4-метоксифеніл)триметилсилан. До розчину 4-броманізолу (50,0 г, 267 ммоль) у сухому ТГФ (1000 мл) за температури 0 °C додавали Me_3SiCl (68,0 мл, 535 ммоль), а потім n-BuLi (2,50 M у гексанах, 200 мл, 0,500 моль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Додавали воду (500 мл), розділяли шари, і водний шар екстрагували етилацетатом (400 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: петролейний етер: етилацетат = 10:1) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (45,0 г, вихід 69 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,51-7,44 (м, 2H), 6,97-6,90 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 0,27 (с, 9H).

Стадія B: 4-(триметилсиліл)циклогексанон. Аміак (700 мл) конденсували в тригорлу колбу об'ємом 2 л за температури -78 °C. До безводного ТГФ (165 мл) додавали (4-метоксифеніл)триметилсилан (27,0 г, 150 ммоль), а потім порціями додавали EtOH (120 мл) і натрій (34,5 г, 1,50 моль) і перемішували за температури -40 °C протягом 2 годин. Додавали EtOH (80 мл) й аміак поступово

випарювали протягом ночі за кімнатної температури. До реакційної суміші додавали воду (600 мл) й екстрагували етилацетатом (600 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок розчиняли в EtOH (300 мл) і воді (36 мл) та додавали щавлеву кислоту (4,10 г, 46,0 ммоль) й перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Додавали воду (500 мл) й реакційну суміш екстрагували етилацетатом (500 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: петролейн : етилацетат = 15:1) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (11,0 г, вихід 43 %) у вигляді липкої сполуки світло-жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 2,46-2,38 (м, 2H), 2,34-2,23 (м, 2H), 2,13-2,04 (м, 2H), 1,57-1,44 (м, 2H), 0,98-0,87 (м, 1H), 0,00 (с, 9H).

Стадія C: 4-(триметилсиліл)циклогексанон оксим. Додавали 4-(триметилсиліл)циклогексанон (4,0 г, 23 ммоль), гідрохлорид гідроксиламіну (3,3 г, 47 ммоль), CH_3COONa (4,0 г, 49 ммоль) й етанол (100 мл) у круглодонну колбу об'ємом 250 мл і перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Суміш розбавляли водою (50 мл), екстрагували етилацетатом (100 мл × 3), об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином (100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (4,0 г, 92 %) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 3,44-3,33 (м, 1H), 2,49-2,37 (м, 1H), 2,14-1,99 (м, 2H), 1,97-1,86 (м, 2H), 1,76-1,62 (м, 1H), 1,39-1,18 (м, 2H), 0,81-0,69 (м, 1H), -0,03 (с, 9H).

Стадія D: 4-(триметилсиліл)циклогексанамін. Додавали 4-(триметилсиліл)циклогексанон оксим (4,0 г, 0,77 ммоль), нікель Ренея (100 мг) і MeOH/NH_4OH (4:1) (75 мл) у круглодонну колбу об'ємом 100 мл і перемішували за кімнатної температури в атмосфері H_2 протягом 16 годин. Суміш фільтрували через шар діатоміту й фільтрат концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (3,0 г, вихід 81 %) у вигляді безбарвної олії. МС (IEP): розрахована маса для $C_9H_{21}NSi$, 171,14; отримане m/z 172,2 $[M+H]^+$.

Стадія E: бензил((1S,4S)-4-(триметилсиліл)циклогексил)карбамат. Додавали 4-(триметилсиліл)циклогексанамін (500 мг, 2,92 ммоль), Na_2CO_3 (928 мг, 8,76 ммоль) і ТГФ (30 мл) у круглодонну колбу об'ємом 100 мл і перемішували за температури 0 °C протягом 10 хвилин. Додавали CbzCl (1,50 г, 8,80 ммоль) за температури 0 °C і перемішували за кімнатної температури протягом 4 годин. Реакційну суміш об'єднували з двома іншими реакційними сумішами, й отриману суміш виливали у воду (100 мл), екстрагували CH_2Cl_2 (100 мл × 4). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (петролейний етер: етилацетат = від 15:1 до 6:1) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді діастереомерної суміші (500 мг, вихід 56 %). Діастереомерну суміш розділяли за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (ChiralPak AD, Daicel Chemical Industries, Ltd, 250 ×30 мм, 5 мкм; Рухома фаза: A: надкритичний CO_2, B: етанол (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), A:B = 75:25 при 60 мл/хв.; Температура колонки: 38 °C; Тиск у форсунці: 100 Бар; Температура форсунки: 60 °C; Температура випарника: 20 °C; Температура тримера: 25 °C; Довжина хвилі: 220 нм). Чисті фракції збирали й концентрували до сухого залишку. Залишок розчиняли в етилацетаті (5 мл), промивали водою (2 мл) і концентрували до сухого залишку. Залишок розподіляли між CH_3CN (1 мл) і водою (5 мл) і ліофілізували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді (1S,4S)-аналогу (190 мг, вихід 21 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{17}H_{27}NO_2Si$, 305,18; отримане m/z 306,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,43-7,30 (м, 5H), 5,17-5,07 (м, 2H), 4,94 (шир. с, 1H), 3,99-3,88 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 2H), 1,60-1,50 (м, 4H), 1,30-1,16 (м, 2H), 0,64-0,53 (м, 1H), -0,04 (с, 9H). Виділяли також діастереомер (1r,4r)-4-(триметилсиліл)циклогексанаміну (280 мг, вихід 31 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{17}H_{27}NO_2Si$, 305,18; отримане m/z 306,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7,41-7,29 (м, 5H), 5,09 (с, 2H), 4,57 (шир. с., 1H), 3,43 (шир. с., 1H), 2,11-2,02 (м, 2H), 1,80-1,71 (м, 2H), 1,26-1,12 (м, 2H), 1,10-0,98 (м, 2H), 0,47-0,37 (м, 1H), -0,05 (с, 9H).

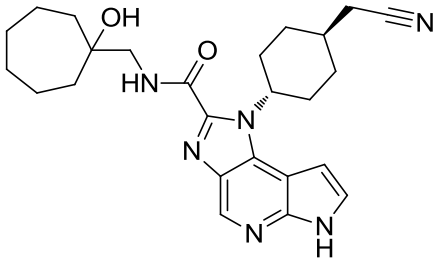
Стадія F: (1S,4S)-4-(триметилсиліл)циклогексанамін. Додавали бензил ((1s,4s)-4-(триметилсиліл)циклогексил)карбамат (370 мг, 1,21 ммоль), 10 мас. % Pd/C (вологий) (100 мг) і MeOH (30 мл) до круглодонної колби об'ємом 250 мл. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури в атмосфері H_2 протягом 6 годин. Суміш фільтрували через шар діатоміту й фільтрат концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (177 мг, вихід 85,0 %) у вигляді липкої сполуки сірого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_9H_{21}NSi$, 171,14; отримане m/z 172,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 3,04-2,98 (м, 1H), 1,62-1,54 (м, 4H), 1,52-1,44 (м, 4H), 0,65-0,55 (м, 1H), -0,02– -0,06 (м, 9H).

Стадія G: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1S,4S)-4-(триметилсиліл)циклогексил)ацетамід. До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 60 мг, 0,17 ммоль) і (1S,4S)-4-(триметилсиліл)циклогексанаміну (43 мг, 0,25 ммоль) у 3 мл ДМФА) додавали PyBOP (170 мг, 0,33 ммоль) і ДІПЕА (0,10 мл, 0,58 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. Після видалення ДМФА у вакуумі до залишку додавали

воду й водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (26 мг, вихід 26 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{38}N_6OSi$, 490,29; отримане m/z 491,4 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,80 (с, 1Н), 7,73 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 7,08 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 4,93 (с, 2Н), 4,66 (шир. с, 1Н), 4,04 (шир. с, 1Н), 2,55 (шир. д, J=5,6 Гц, 4Н), 2,25-2,08 (м, 5Н), 1,82 (шир. д, J=10,1 Гц, 2Н), 1,66-1,43 (м, 8Н), 0,66 (шир. т, J=10,9 Гц, 1Н), 0,00 (с, 9Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 136:

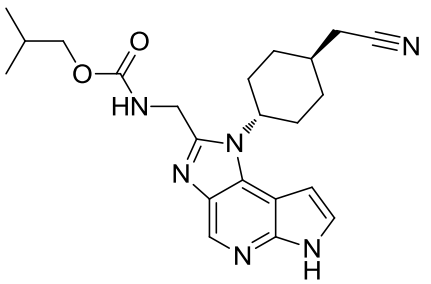
1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-((1-гідроксициклогептил)метил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку (61 мг, вихід 70 %) отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 50, стадія А, з використанням 1-(амінометил)циклогептанол замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{32}N_6O_2$, 448,26; отримане m/z 449,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 12,29 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 8,40-8,15 (м, 1Н), 7,55 (д, J = 3,4 Гц, 1Н), 6,83 (д, J = 3,4 Гц, 1Н), 6,30-5,33 (м, 2Н), 3,69-3,40 (м, 2Н) 2,62-2,21 (м, 4Н), 2,16-1,87 (м, 5Н), 1,81-1,33 (м, 14Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 137:

ізобутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат



Стадія А: метил 1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-піразол-4-карбоксилат. Розчин метил 1Н-піразол-4-карбоксилату (500 мг, 3,97 ммоль) і сухого ТГФ (10 мл) за температури 0 °С (лід/вода) додавали до суспензії гідриду натрію в мінеральній олії (317 мг, чистота 60 %, 7,93 ммоль) і сухого ТГФ (10 мл) і перемішували протягом 1 год з поступовим нагріванням до температури 10 °С. Потім реакційну суміш обробляли розчином SEM-Cl (793 мг, 4,76 ммоль) і сухим ТГФ (5 мл) за температури 0 °С і перемішували протягом ночі за температури 10 °С. Реакційну суміш гасили насиченим водним NH_4Cl (20 мл) і концентрували до сухого залишку. Водну фазу екстрагували етилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (градієнтний елюент: петролейний етер: етилацетат = від 100:0 до 85:15) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (400 мг, вихід 39 %) у вигляді безбарвної олії. МС (IEP): розрахована маса для $C_{11}H_{20}N_2O_3Si$, 256,12; отримане m/z 256,9 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,06 (с, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 5,43 (с, 2Н), 3,84 (с, 3Н), 3,57 (т, J = 8,0 Гц, 2Н), 0,91 (т, J = 8,0 Гц, 2Н), -0,02 (с, 9Н).

Стадія В: 1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-піразол-4-карбонова кислота. Розчин NaOH (109 мг, 2,73 ммоль) і води (1 мл) додавали до розчину метил 1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-піразол-4-карбоксилату (350 мг, 1,37 ммоль), МеОН (1 мл) і ТГФ (1 мл) і перемішували протягом 2,5 год за температури 20 °С. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, розбавляли водою (5 мл) і доводили до pH = 2-3 за допомогою 1 М HCl. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою (3 мл × 2) й сушили у високому вакуумі з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (300 мг, вихід 86 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{10}H_{18}N_2O_3Si$, 242,11; отримане m/z 243,0 $[M+H]^+$.

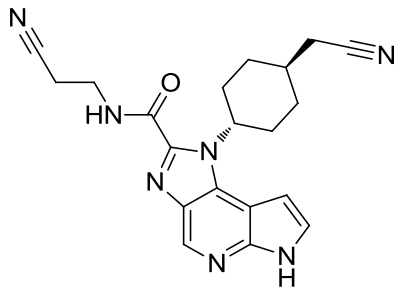
Стадія С: (ізобутилкарбоновий) 1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти ангідрид. Ізобутилхлорформіат (186 мг, 1,08 ммоль) за температури 0 °С (лід/вода) додавали до розчину 1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (250 мг, 0,897

ммоль), 4-метилморфоліну (136 мг, 1,35 ммоль) і сухого ТГФ (5 мл) і перемішували протягом 1 год. за температури 10 °C. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок розподіляли між водою (10 мл) і CH_2Cl_2 (20 мл). Органічну фазу відокремлювали, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (370 мг, вихід 102 %) у вигляді олії світло-жовтого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{15}H_{26}N_2O_5Si$, 342,16; отримане m/z 342,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,17 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,10 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 3,60 (т, J = 8,4 Гц, 2H), 2,12-2,01 (м, 1H), 1,00 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 0,92 (т, J = 8,4 Гц, 2H), 0,01– -0,06 (м, 9H).

Стадія D: ізобутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат. Розчин гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 170 мг, 0,493 ммоль), (ізобутилкарбонового) 1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти ангідриду (199 мг, 0,493 ммоль), 4-метилморфоліну (150 мг, 1,48 ммоль) і ТГФ (5 мл) перемішували протягом 18 год за температури 25 °C. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл), органічну фазу промивали водою (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Agela DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: від 32 % до 62 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 10 мМ NH_4HCO_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (55 мг, вихід 27 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{28}N_6O_2$, 408,23; отримане m/z 409,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,88 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,73-4,42 (м, 3H), 3,92-3,66 (м, 2H), 2,67-2,57 (м, 2H), 2,43-2,23 (м, 2H), 2,19-1,65 (м, 6H), 1,54-1,29 (м, 2H), 1,12-0,63 (м, 6H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 138:

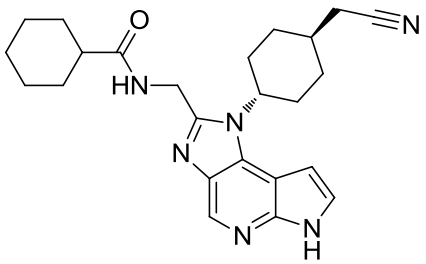
N-(2-ціаноетил)-1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку (10 мг, вихід 43 %) отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 50, стадія A, з використанням 3-амінопропаннітрилу замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{21}N_7O$, 375,18; отримане m/z 376,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 10,36 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,27 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 2,9 Гц, 1H), 6,94-6,70 (м, 1H), 6,32-5,70 (м, 1H), 3,77 (к, J = 6,6 Гц, 2H), 2,79 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,70-2,55 (м, 2H), 2,42 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 2,24-2,03 (м, 5H), 1,57–1,43 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 139:

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)циклогексанкарбоксамід

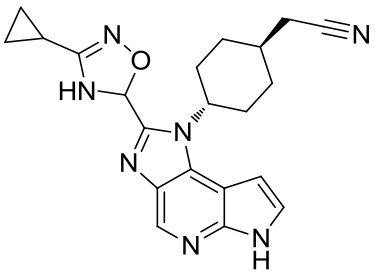


Циклогексанкарбонілхлорид (58,0 мг, 0,396 ммоль) додавали по краплях до розчину гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 150 мг, 0,396 ммоль), триетиламіну (0,276 мл, 1,98 ммоль) і CH_2Cl_2 (5 мл) і перемішували протягом 1 год. за температури 10 °C. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промивали водою (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною ТШХ (елюент: CH_2Cl_2: метанол = 10:1) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (70 мг, вихід 42 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{30}N_6O$, 418,25; отримане m/z 419,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,54 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,45 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 6,88 (шир. с, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,82 (д, J = 4,8 Гц,

2H), 4,73-4,59 (м, 1H), 2,63-2,45 (м, 2H), 2,41 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,28-2,13 (м, 3H), 2,12-1,95 (м, 3H), 1,94-1,74 (м, 5H), 1,57-1,38 (м, 4H), 1,36-1,18 (м, 3H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 140:

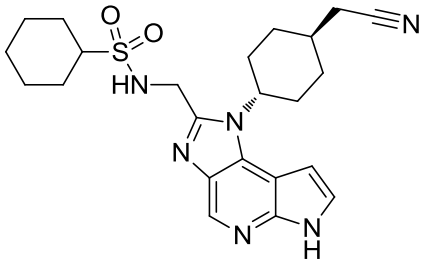
2-((1r,4r)-4-(2-(3-циклопропіл-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Гідрохлорид 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 200 мг, 0,580 ммоль), N-гідроксициклопропанкарбімідоїлхлорид (139 мг, 0,580 ммоль), триетиламін (0,40 мл, 2,9 ммоль) і ДМФА (5 мл) перемішували протягом 2 год. за температури 20 °C. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок розподіляли між водою (5 мл) й етилацетатом (10 мл). Органічну фазу збирали, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок спочатку очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: від 18 % до 48 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3). Потім залишок додатково очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: від 18 % до 48 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (8 мг, вихід 3 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,20; отримане m/z 390,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,99 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,63-4,51 (м, 1H), 2,60 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,43-2,31 (м, 2H), 2,13-1,86 (м, 5H), 1,79-1,68 (м, 1H), 1,42-1,26 (м, 2H), 0,99-0,79 (м, 4H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 141:

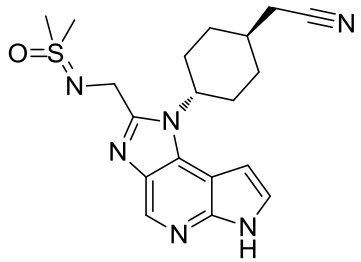
N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)циклогексансульфонамід



Циклогексансульфонілхлорид (482 мг, чистота 15 %, 0,396 ммоль) додавали по краплях до розчину гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 150 мг, 0,396 ммоль), триетиламіну (0,276 мл, 1,98 ммоль) і CH_2Cl_2 (5 мл) і перемішували протягом 1 год. за температури 10 °C. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промивали водою (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією й препаративною РХВТ двічі з використанням колонки Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: від 30 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (5 мг, вихід 3 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{30}N_6O_2S$, 454,22; отримане m/z 455,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,91 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,86-7,74 (м, 1H), 7,51-7,42 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,76-4,62 (м, 1H), 4,56 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,14-3,03 (м, 1H), 2,60 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,43-2,32 (м, 2H), 2,09-1,94 (м, 7H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,65-1,55 (м, 1H), 1,51-1,29 (м, 4H), 1,25-1,08 (м, 3H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 142:

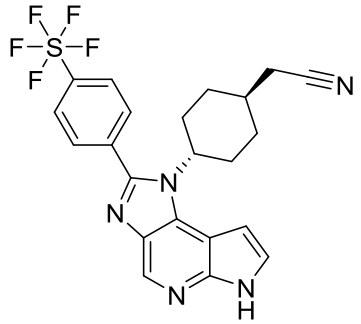
2-((1r,4r)-4-(2-(((диметил(оксо)-λ^6-сульфаніліден)аміно)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 8, 91 мг, 0,19 ммоль), (S-метилсульфонімідоїл)метану (48 мг, 0,52 ммоль) і $NaHCO_3$ (25 мг, 0,29 ммоль) у CH_3CN (3 мл) нагрівали до температури 130 °C протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок розчиняли в MeOH/ТГФ/NaOH (1 М) (1 мл/1 мл/1 мл) і нагрівали за температури 80 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й розподіляли між CH_2Cl_2 (5 мл) і водою (5 мл), органічний шар збирали й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (31 мг, вихід 42 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{19}H_{24}N_6OS$, 384,17; отримане m/z 385,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 11,76-11,30 (с, 1H), 8,95-8,49 (с, 1H), 7,52-7,31 (м, 1H), 6,85-6,49 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,93-4,41 (м, 3H), 3,16-2,94 (с, 6H), 2,62-2,30 (м, 4H), 2,20-2,00 (м, 5H), 1,53-1,36 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 143:

2-((1r,4r)-4-(2-(4-(пентафтор-λ^6-сульфаніл)феніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил

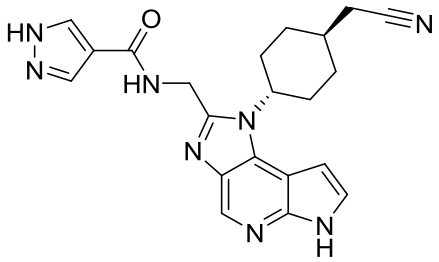


Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(4-(пентафтор-λ^6-сульфаніл)феніл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Розчиняли 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 1, 120 мг, 0,273 ммоль) у ДМСО (2,3 мл) і MeOH (0,5 мл) у флаконі для мікрохвильового реактору. Додавали 4-(пентафтортіо)бензальдегід (139 мг, 0,599 ммоль), а потім $Na_2S_2O_4$ (140 мг, 0,683 ммоль), і флакон закривали й нагрівали до температури 100 °C протягом вихідних. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли водою (5 мл) й перемішували протягом 5 хвилин. Осад жовтувато-коричневого кольору, що утворився, збирали фільтрацією, промивали водою (50 мл) і дозволяли йому повністю висохнути. Тверду речовину збирали в круглодонну колбу, розчиняючи її в EtOAc. Органічну фазу потім концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору, яку використовували без подальшого очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{28}H_{24}F_5N_5O_2S_2$, 621,13; отримане m/z 622,2 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(4-(пентафтор-λ^6-сульфаніл)феніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку (94,6 мг, вихід 72 %) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-(4-(пентафтор-λ^6-сульфаніл)феніл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (169 мг, 0,272 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду. Неочищений матеріал розтирали з гептаном і ДХМ, а потім збирали вакуумної фільтрацією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{20}F_5N_5S$, 481,14; отримане m/z 482,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,05 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,14 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,96 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,56 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 4,50-4,28 (м, 1H), 2,55 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,48-2,38 (м, 2H), 2,12-2,01 (м, 3H), 2,01-1,93 (м, 2H), 1,39-1,24 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 144:

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-1H-піразол-4-карбоксамід

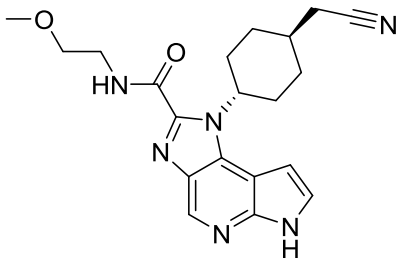


Стадія A: N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-піразол-4-карбоксамід. Розчин з розчину 2-((1r,4r)-4-(2-(аміометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 170 мг, 0,493 ммоль), (ізобутилкарбонового) 1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-піразол-4-карбонового ангідриду, отриманий в прикладі 137, стадія C, (199 мг, 0,493 ммоль), 4-метилморфоліну (150 мг, 1,48 ммоль) і сухого ТГФ (5 мл) і перемішували протягом 18 год. за температури 25 °C. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл). Органічну фазу промивали водою (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Agela DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: від 32 % до 62 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 10 мМ NH_4HCO_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (60 мг, вихід 22 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{36}N_8O_2Si$, 532,27; отримане m/z 533,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,34 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,48-7,31 (м, 2H), 6,76-6,69 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,98 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,77-4,63 (м, 1H), 3,63-3,52 (м, 2H), 2,42 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,25-2,13 (м, 2H), 2,11-1,97 (м, 3H), 1,90-1,66 (м, 2H), 1,56-1,40 (м, 2H), 0,94-0,86 (м, 2H), -0,03 (с, 9H).

Стадія B: N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-1H-піразол-4-карбоксамід. Розчин N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (50 мг, 0,094 ммоль) і ТФК (2 мл) перемішували протягом 0,5 год. за температури 10 °C. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, залишок розчиняли у воді (5 мл) і водну фазу доводили до pH = 7-8 за допомогою насиченого водного розчину $NaHCO_3$. Осад фільтрували, промивали водою (2 мл × 3) й ліофілізували з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (38 мг, вихід 99 %) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{22}N_8O$, 402,19; отримане m/z 403,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 13,15 (с, 1H), 11,88 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,69-4,49 (м, 1H), 2,63-2,55 (м, 2H), 2,40-2,21 (м, 2H), 2,09-1,71 (м, 4H), 1,45-1,09 (м, 3H).

Приклад 145: синтез і визначення характеристик:

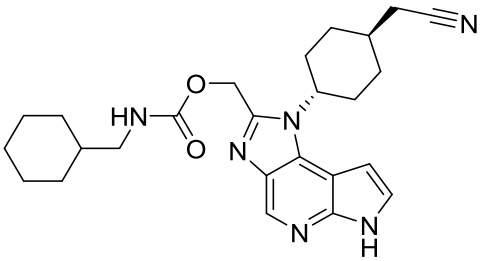
1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(2-метоксіетил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку (40 мг, вихід 52 %) отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 50, стадія A, з використанням 2-метоксіетанаміну замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{24}N_6O_2$, 380,20; отримане m/z 381,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 10,83 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,11 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,55-7,40 (м, 1H), 6,91-6,73 (м, 1H), 6,32-5,75 (м, 1H), 3,79-3,56 (м, 4H), 3,44 (с, 3H), 2,78-2,55 (м, 2H), 2,40 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 2 28-2,00 (м, 5H), 1,62-1,38 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 146:

(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил(циклогексилметил)карбамат

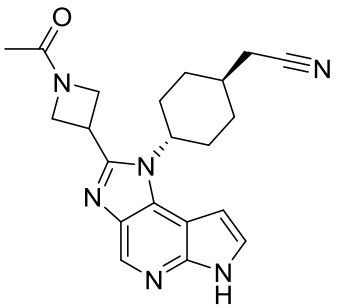


Стадія A: (1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил (циклогексилметил)карбамат. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(гідроксиметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 7, 34 мг, 0,076 ммоль), (ізоціанатометил)циклогексану (28 мг, 0,20 ммоль), триетиламіну (42 мкл, 0,30 ммоль) і ДМФА (1 мл) нагрівали за температури 80 °C протягом ~15 хвилин, потім перемішували за кімнатної температури протягом вихідних. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (12 г колонки з силікагелем, 20-100 % EtOAc у гептанах) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (42 мг, вихід 94 %) у вигляді прозорої олії. МС (IEP): розрахована маса для $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,25; отримане m/z 589,3 $[M+H]^+$.

Стадія B: (1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил (циклогексилметил)карбамат. Суміш (1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил (циклогексилметил)карбамату (42 мг, 0,071 ммоль), 1 M NaOH (водн.) (0,20 мл, 0,20 ммоль), ТГФ (1 мл) і MeOH (1 мл) перемішували за КТ протягом 18 год. і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (2–10 % MeOH у CH_2Cl_2) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (22 мг, вихід 69 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{32}N_6O_2$, 448,26; отримане m/z 449,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 11,25 (шир. с, 1H), 8,85-8,77 (м, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 6,75-6,68 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,23 (шир. с, 1H), 4,56 (шир. с, 1H), 3,08 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,53 (шир. с, 2H), 2,42 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,17 (д, J=12,1 Гц, 2H), 2,12-1,91 (м, 4H), 1,77-1,60 (м, 5H), 1,56-1,36 (м, 2H), 1,30-1,08 (м, 2H), 1,00-0,82 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 147:

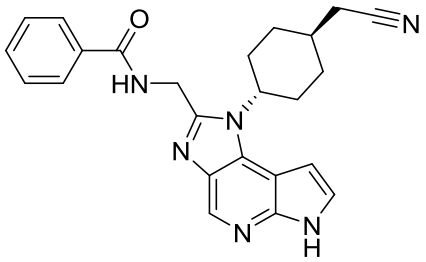
2-((1r,4r)-4-(2-(1-ацетилазетидин-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



До розчину 2-((1r,4r)-4-(2-(азетидин-3-іл)-6-((4-бромфеніл)сульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (50 мг, 0,090 ммоль), отриманого в прикладі 128, стадія B, і ДІПЕА (3 екв.) у CH_2Cl_2 (5 мл) додавали ацетилхлорид (8,5 мг, 0,11 ммоль) у ТГФ (0,5,мл) і перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Додавали воду (20 мл) й органічний шар збирали та концентрували до сухого залишку. Залишок розчиняли в суміші ТГФ/MeOH/NaOH (1 M) (1 мл/1 мл/1 мл) і нагрівали за температури 80 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (15 мг, вихід 44 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{24}N_6O$, 376,20; отримане m/z 377,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 10,64-10,47 (м, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,43 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 6,69 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 8,2, 6,0 Гц, 1H), 4,64-4,44 (м, 2H), 4,32-4,07 (м, 2H), 3,54-3,41 (м, 1H), 2,64-2,39 (м, 4H), 2,27-2,14 (м, 2H), 2,12-1,88 (м, 6H), 1,55-1,41 (м, 1H), 1,32-1,17 (м, 1H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 148:

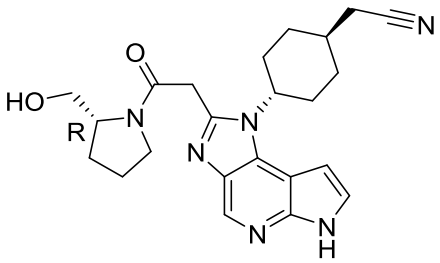
N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)бензамід



Бензоїлхлорид (55,6 мг, 0,396 ммоль) по краплях додавали до розчину гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 150 мг, 0,396 ммоль), триетиламіну (0,276 мл, 1,98 ммоль) і CH_2Cl_2 (5 мл), і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. за температури 10 °C. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промивали водою (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною ТШХ (елюент: CH_2Cl_2: метанол = 10:1) двічі з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (20 мг, вихід 12 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{24}N_6O$, 412,20; отримане m/z 413,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,88 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,92 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,58-7,51 (м, 1H), 7,51-7,37 (м, 3H), 6,71 (с, 1H), 4,91 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 4,72-4,58 (м, 1H), 2,57 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,41-2,27 (м, 2H), 2,07-1,80 (м, 5H), 1,43-1,28 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 149:

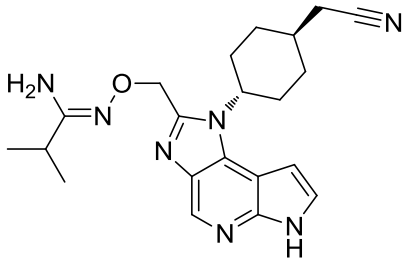
2-((1r,4r)-4-(2-(2-((R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 300 мг неочищеного матеріалу, 0,835 ммоль), L-пролінолу (126 мг, 0,918 ммоль) і ДІПЕА (0,291 мл, 1,67 ммоль) у сухому ДМФА (5 мл) додавали PyBrOP (428 мг, 0,918 ммоль) за температури 0 °C і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 годин. Суміш розбавляли водою (10 мл) й екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Як органічну, так і водну фази концентрували, щоб отримати залишок, який спочатку очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Xtimate C_{18} 150 × 25 мм × 5 мкм (елюент: від 16 % до 36 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 10 мМ NH_4HCO_3) і потім додатково очищали препаративною ТШХ (дихлорметан: метанол = 15:1) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (19 мг, вихід 5 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{28}N_6O_2$, 420,23; отримане m/z 421,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,83 (шир. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 6,71 (шир. с, 1H), 5,15 (т, J = 4,0 Гц, 0,3H), 4,79 (т, J = 4,0 Гц, 0,7H), 4,45-4,20 (м, 2H), 4,19-4,11 (м, 1H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,65-3,57 (м, 1H), 3,56-3,43 (м, 2H), 3,32-3,25 (м, 2H), 2,60-2,55 (м, 2H), 2,39-2,25 (м, 2H), 2,06-1,81 (м, 8H), 1,43-1,27 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 150:

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)ізобутирімідамід; структура являє собою (Z) або (E) ізомер, а позначення (Z) і відповідна йому структура нижче обрані довільно



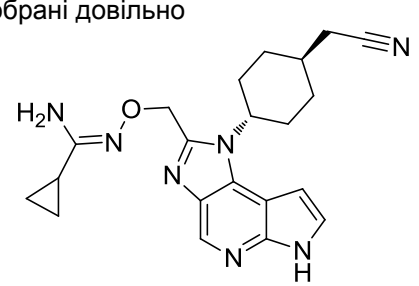
Стадія A: (Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)ізобутирімідамід. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 8, 250 мг, 0,534 ммоль), N'-гідрокси-2-метилпропанімідаміду (164 мг, 1,60 ммоль), K_2CO_3 (369

мг, 2,67 ммоль) і ДМФА (4 мл) перемішували протягом 18 год. за температури 50 °C. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (780 мг, вихід 95,8 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{31}N_7O_3S$, 533,22; отримане m/z 534,0 $[M+H]^+$.

Стадія B: (Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)ізобутирімідамід. Зазначену в заголовку сполуку (50 мг, вихід 24 %) отримували у вигляді твердої речовини білого кольору з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням (Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)ізобутирімідаміду (780 мг, 0,51 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід. Зазначену в заголовку сполуку очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: від 20 % до 50 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3). МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{27}N_7O$, 393,23; отримане m/z 394,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,87 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,50-7,41 (м, 1H), 6,71 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,80-4,64 (м, 1H), 2,56 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,40-2,27 (м, 2H), 2,26-2,17 (м, 1H), 2,09-1,88 (м, 5H), 1,47-1,31 (м, 2H), 1,01 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 151:

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)циклопропанкарбоксімідамід; структура являє собою (Z) або (E) ізомер, а позначення (Z) і відповідна йому структура нижче обрані довільно

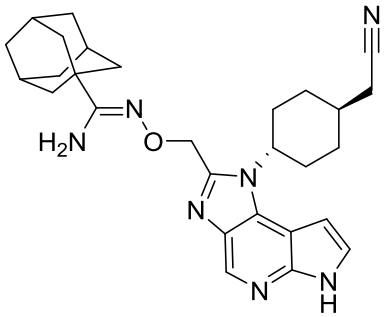


Стадія A: (Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)циклопропанкарбоксімідамід. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 8, 250 мг, 0,534 ммоль), N'-гідроксициклопропанкарбоксімідаміду (160 мг, 1,60 ммоль), K_2CO_3 (369 мг, 2,67 ммоль) і ДМФА (4 мл) перемішували протягом 18 год за температури 50 °C. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (780 мг, вихід 96 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{29}N_7O_3S$, 531,21; отримане m/z 532,1 $[M+H]^+$.

Стадія B: (Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)циклопропанкарбоксімідамід. Зазначену в заголовку сполуку (35 мг, вихід 17 %) отримували у вигляді твердої речовини білого кольору з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням (Z)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)циклопропанкарбоксімідаміду (780 мг, 0,51 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду. Зазначену в заголовку сполуку очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 5 мкм (елюент: від 20 % до 50 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3). МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{25}N_7O$, 391,21; отримане m/z 392,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,88 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,47 (т, J = 3,2 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,80-4,67 (м, 1H), 2,58 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,42-2,27 (м, 2H), 2,09-1,90 (м, 5H), 1,50-1,35 (м, 2H), 1,35-1,26 (м, 1H), 0,69-0,55 (м, 4H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 152:

(3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)адамантан-1-карбоксімідамід; структура являє собою (Z) або (E) ізомер, а позначення (Z) і відповідна йому структура нижче обрані довільно

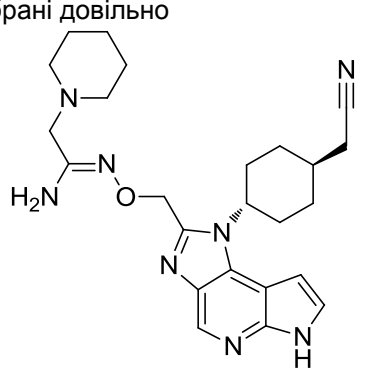


Стадія A: (3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метоксі)адамантан-1-карбоксімідамід. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 8, 76 мг, 0,16 ммоль), (3R,5R,7R,Z)-N'-гідроксіадамантан-1-карбоксімідаміду (80 мг, 0,41 ммоль), K_2CO_3 (82 мг, 0,59 ммоль) і ДМФА (2 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 45 год. Після відфільтровування твердої речовини фільтрат концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (100 мг, вихід 98 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{34}H_{39}N_7O_3S$, 625,28; отримане m/z 626,4 $[M+H]^+$.

Стадія B: (3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метоксі)адамантан-1-карбоксімідамід. Розчин (3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метоксі)адамантан-1-карбоксімідамід (100 мг, 0,16 ммоль) у ТГФ (0,7 мл) і MeOH (0,7 мл) обробляли 3N NaOH (0,21 мл, 0,64 ммоль) протягом 18 год за кімнатної температури. Після концентрування у вакуумі залишок очищали за допомогою ОФ-РХВТ (10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК). Зібрані фракції концентрували й залишок розподіляли між EtOAc і насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Водний шар екстрагували EtOAc (4 рази). Об'єднані екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (19 мг, 24 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{28}H_{35}N_7O$, 485,29; отримане m/z 486,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 11,04 (шир. с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,44 (шир. с, 1H), 6,75-6,69 (м, 1H), 5,82 (шир. с, 1H), 5,65 (шир. с, 1H), 4,83-4,67 (м, 1H), 4,49 (шир. с, 2H), 2,66-2,49 (м, 2H), 2,43 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,22-2,10 (м, 2H), 2,10-1,96 (м, 3H), 1,88 (д, J=3,0 Гц, 4H), 1,82 (д, J=2,5 Гц, 4H), 1,77-1,63 (м, 7H), 1,58-1,34 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 153:

(Z*)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-2-(піперидин-1-іл)ацетімідамід; структура являє собою (Z) або (E) ізомер, а позначення (Z) і відповідна йому структура нижче обрані довільно



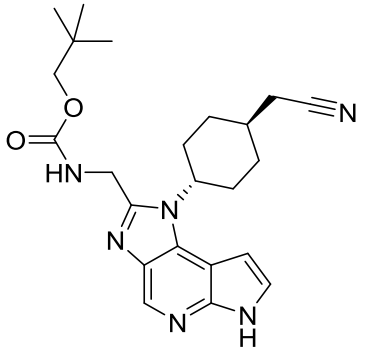
Стадія A: N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-2-(піперидин-1-іл)ацетімідамід. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 152, стадія A, з використанням N'-гідрокси-2-(піперидин-1-іл)ацетімідаміду замість (3R,5R,7R)-N'-гідроксіадамантан-1-карбоксімідаміду з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (113 мг, 100 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{30}H_{36}N_8O_3S$, 588,26; отримане m/z 589,3 $[M+H]^+$.

Стадія B: N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-2-(піперидин-1-іл)ацетімідамід. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 152, стадія B, з використанням N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)-2-(піперидин-1-іл)ацетімідаміду (113 мг, 0,190 ммоль) замість (3R,5R,7R)-N'-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метокси)адамантан-1-карбоксімідаміду з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (22 мг, 26 %). Зазначену в заголовку сполуку спочатку очищали колонковою флеш-хроматографією (колонка з 12 г силікагелю, 2-20 % MeOH у ДХМ). Потім її додатково очищали РХВТ з оберненою фазою (5-95 %

CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК). Чисті фракції, отримані після очищення РХВТ, концентрували й розчиняли в 10 % MeOH у ДХМ, пропускали через 500 мг колонку з карбонатом SILICYCLE SPE-R66030B-03P для видалення ТФК й елюювали 10 % MeOH у ДХМ. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{32}N_8O$, 448,27; отримане m/z 449,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 10,65 (шир. с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,45-7,42 (м, 1H), 6,73 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,40 (шир. с, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,79-4,63 (м, 1H), 3,14 (шир. с, 2H), 2,73-2,47 (м, 5H), 2,44 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,28-2,11 (м, 3H), 2,11-1,89 (м, 3H), 1,71-1,59 (м, 4H), 1,59-1,39 (м, 4H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 154:

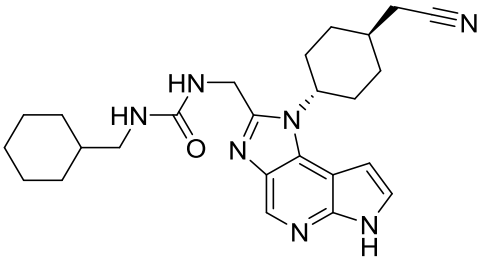
неопентил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат



Неопентилхлорформіат (69,9 мг, 0,464 ммоль) додавали по краплях до розчину гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридину-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 160 мг, 0,422 ммоль), триетиламіну (0,294 мл, 2,11 ммоль) і CH_2Cl_2 (5 мл) і перемішували протягом 30 хвилин за температури 10 °C. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промивали водою (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною ТШХ (елюент: CH_2Cl_2: метанол = 10:1) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (50 мг, вихід 28 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{30}N_6O_2$, 422,24; отримане m/z 423,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,87 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,47 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,60 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,58-4,47 (м, 1H), 3,71 (с, 2H), 2,59 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,43-2,25 (м, 2H), 2,08-1,84 (м, 5H), 1,47-1,32 (м, 2H), 0,89 (с, 9H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 155:

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-(циклогексилметил)сечовина

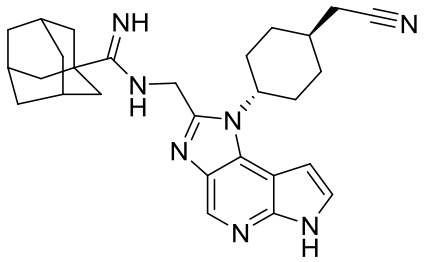


Стадія A: 1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-(циклогексилметил)сечовина. Зазначену в заголовку сполуку (185 мг) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 70, стадія C, з використанням (ізоціанатометил)циклогексану (101 мг, 0,726 ммоль) замість ізоціанатобензолу. Сполуку очищали колонковою флеш-хроматографією (колонка з 12 г силікагелю, 2-10 % MeOH у ДХМ). МС (IEP): розрахована маса для $C_{31}H_{37}N_7O_3S$, 587,27; отримане m/z 588,3 $[M+H]^+$.

Стадія B: 1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-(циклогексилметил)сечовина. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням продукту стадії A (приклад 155, стадія A) з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 1, стадія B (67 мг, вихід 48 %). Сполуку очищали колонковою флеш-хроматографією (колонка з 12 г силікагелю, 2-10 % MeOH у ДХМ). МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{33}N_7O$, 447,27; отримане m/z 448,4 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 11,95 (шир. с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,44 (т, J=2,8 Гц, 1H), 6,68 (шир. с, 2H), 5,44 (шир. с, 1H), 4,83 (шир. д, J=5,6 Гц, 2H), 4,65 (шир. с, 1H), 3,01 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,47 (шир. с, 2H), 2,32 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,14–1,87 (м, 5H), 1,67-1,52 (м, 5H), 1,44-1,23 (м, 3H), 1,17-0,98 (м, 2H), 0,88-0,73 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 156:

(3R,5R,7R)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)адамантан-1-карбоксімідамід

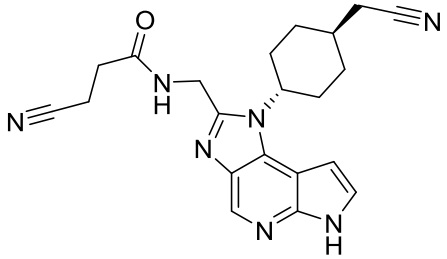


Стадія A: (3R,5R,7R)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)адамантан-1-карбоксімідамід. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 8, 76 мг, 0,16 ммоль), (3R,5R,7R)-адамантан-1-карбоксімідаміду (88 мг, 0,41 ммоль), K_2CO_3 (80 мг, 0,58 ммоль) і ДМФА (2 мл) перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Після відфільтровування твердої речовини фільтрат концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (98 мг, вихід 99 %) у вигляді олії, яку переносили на наступну стадію без додаткового очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{34}H_{39}N_7O_2S$, 609,29; отримане m/z 610,3 $[M+H]^+$.

Стадія B: (3R,5R,7R)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)адамантан-1-карбоксімідамід. Суміш (3R,5R,7R)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)адамантан-1-карбоксімідаміду (98 мг, 0,16 ммоль), 3 М NaOH (водн.) (0,11 мл, 0,33 ммоль), ТГФ (1 мл) і MeOH (1 мл) перемішували за КТ протягом 18 год. і концентрували у вакуумі. Залишок очищали РХВТ з оберненою фазою (10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням прозорої олії. Цей матеріал розподіляли між EtOAc і насиченим $NaHCO_3$ (водн.). Водний шар екстрагували EtOAc (4 рази). Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (62 мг, 83 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{28}H_{35}N_7$, 469,30; отримане m/z 470,4 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,64 (шир. с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 6,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,11 (шир. с, 2H), 4,74 (шир. с, 1H), 2,45 (шир. с, 2H), 2,39 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,25-2,09 (м, 6H), 2,05-1,94 (м, 6H), 1,90-1,47 (м, 10H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 157:

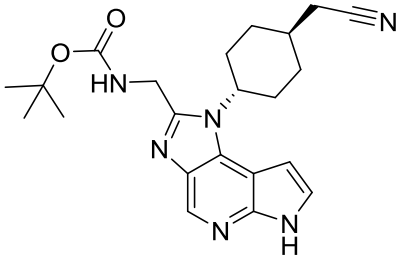
3-ціано-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)пропанамід



HATU (100 мг, 0,264 ммоль) додавали до розчину гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридину-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 100 мг, 0,264 ммоль), 3-ціанопропанової кислоти (26,1 мг, 0,264 ммоль), DIEA (0,230 мл, 1,32 ммоль) і CH_2Cl_2 (5 мл) і перемішували протягом 0,5 год. за температури 10 °C. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промивали водою (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною ТШХ (елюент: CH_2Cl_2: метанол = 10:1) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (30 мг, вихід 29 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,20; отримане m/z 390,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,90 (с, 1H), 8,76 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,48 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,72 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,62-4,47 (м, 1H), 2,69 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,57 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,55 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,43-2,24 (м, 2H), 2,11-1,87 (м, 5H), 1,47-1,30 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 158:

трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат

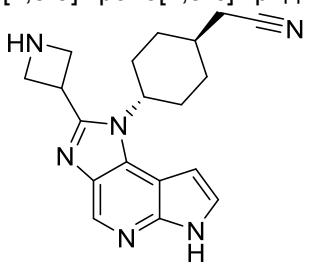


Стадія A: трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат. Розчин 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 1,00 г, 2,28 ммоль), трет-бутил (2-оксоетил)карбамату (0,820 г, 5,20 ммоль) і гідросульфіту натрію (1,17 г, 5,69 ммоль) у ДМСО (3 мл), MeOH (10 мл) і дистильованій воді (5 мл) у пробірці під тиском нагрівали за температури 100 °C протягом 15 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок розподіляли між CH_2Cl_2 і водою. Органічні шари об'єднували, промивали водою й водний шар знову екстрагували CH_2Cl_2. Об'єднані органічні фази сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (36 г колонка з силікагелем, 30-100 % EtOAc у гептанах) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (748 мг, вихід 60 %) у вигляді твердої речовини білого кольору, МС (IEP): розрахована маса для $C_{28}H_{32}N_6O_4S$, 548,2; отримане m/z 549,3 $[M+H]^+$.

Стадія B: трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат. Зазначену в заголовку сполуку (64 мг, 86 %) отримували у вигляді твердої речовини білого кольору з використанням умов, аналогічних описаним у прикладі 156, стадія B, з використанням трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6)-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамату (100 мг, 0,18 ммоль) замість (3R,5R,7R)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)адамантан-1-карбоксімідаміду. Зазначену в заголовку сполуку спочатку очищали РХВТ з оберненою фазою (10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК). Чисті фракції розчиняли в 10 % MeOH у ДХМ, пропускали через колонку з 500 мг карбонату SILICYCLE SPE-R66030B-03P для видалення ТФК й елюювали 10 % MeOH у ДХМ. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{28}N_6O_2$, 408,23; отримане m/z 409,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 11,41-11,26 (м, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,48 (т, J=3,0 Гц, 1H), 6,76-6,70 (м, 1H), 6,08 (шир. с, 1H), 4,75 (шир. д, J=6,1 Гц, 3H), 2,54 (шир. с, 2H), 2,42 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,24-2,09 (м, 3H), 2,09-1,95 (м, 3H), 1,87 (шир. с, 1H), 1,49 (м, 9H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 159:

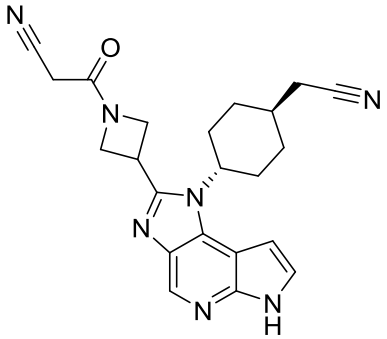
2-((1r,4r)-4-(2-(азетидин-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Розчин 2-((1r,4r)-4-((1-((4-бромфеніл)сульфоніл)-5-нітро-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексилу)ацетонітрилу (519 мг, 1,00 ммоль), отриманий у прикладі 128, стадія A, трет-бутил-3-формілазетидин-1-карбоксилату, (371 мг, 2,00 ммоль), дитіоніту натрію (523 мг, 3,00 ммоль), ДМСО (2,5 мл) і води (0,15 мл) нагрівали до температури 100 °C протягом 16 год. Додавали воду (20 мл). Осад, що утворився, збирали фільтрацією й очищали колонковою флеш-хроматографією. До цього матеріалу додавали CH_2Cl_2 (5 мл) і ТФК (1 мл) і перемішували протягом 0,5 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку. До залишку додавали CH_2Cl_2 (10 мл) і насичений $NaHCO_3$ (10 мл), органічний шар збирали й концентрували до сухого залишку. Залишок розчиняли в суміші NaOH (1 М)/ТГФ/MeOH (1 мл/1 мл/1 мл) і нагрівали за температури 80 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (5,00 мг, вихід 1 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{19}H_{22}N_6$, 334,19; отримане m/z 335,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8,97 (с, 1H), 8,84-8,71 (м, 1H), 7,40-7,31 (м, 1H), 6,68 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,38-4,20 (м, 3H), 4,04-3,87 (м, 3H), 2,68-2,32 (м, 4H), 2,27-1,85 (м, 5H), 1,50–1,35 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 160:

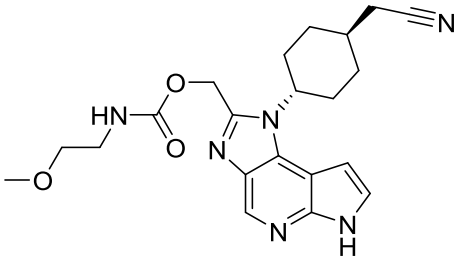
3-(3-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)азетидин-1-іл)-3-оксопропаннітрил



Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(азетидин-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (30,0 мг, 0,0900 ммоль), отриманого в прикладі 159, і 2,5-діоксопіролідин-1-іл 2-ціаноацетату (32,7 мг, 0,179 ммоль) у CH_2Cl_2 (2 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 4 год. Додавали воду (1 мл) й органічний шар збирали та концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (9 мг, вихід 25 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{23}N_7O$, 401,2; отримане m/z 402,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,45 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,49-7,34 (м, 1H), 6,81-6,54 (м, 1H), 5,21-5,02 (м, 1H), 4,77 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 4,57 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 4,47-4,29 (м, 1H), 4,32-4,12 (м, 1H), 3,78-3,52 (м, 1H), 3,37 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 2,54-2,40 (м, 4H), 2,33-1,91 (м, 5H), 1,53-1,37 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 161:

(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил (2-метоксіетил)карбамат

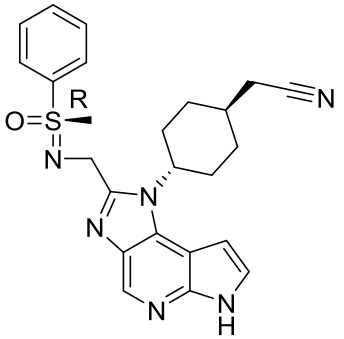


Стадія А: (1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил (2-метоксіетил)карбамат. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(гідроксиметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 7, 100 мг, 0,222 ммоль) і 1-ізоціанат-2-метоксіетану (45 мг, 0,45 ммоль) нагрівали за температури 60 °C протягом 16 год. РХМС показала, що вихідний матеріал залишився, тому нагрівання продовжували протягом 24 год. Після цього додали додатковий 1-ізоціанато-2-метоксіетан (45 мг, 0,45 ммоль), і реакційну суміш нагрівали за температури 60 °C протягом 18 год., потім нагрівали за температури 80 °C протягом 68 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (колонка з 12 г силікагелю, 0-100 % EtOAc у гептанах, потім 10 % MeOH у ДХМ) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної суміші (відношення продукту до вихідного матеріалу 2:1, 159 мг) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору, яку використовували як є в подальшій реакції. МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{30}N_6O_5S$, 550,2; отримане m/z 551,2 $[M+H]^+$.

Стадія В: (1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил (2-метоксіетил)карбамат. Зазначену в заголовку сполуку (30 мг, 25 %) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 156, стадія В, з використанням (1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил (2-метоксіетил)карбамату (159 мг, 0,290 ммоль) замість (3R,5R,7R)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)адамантан-1-карбоксімідаміду. Сполуку очищали РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 5-95 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК). Чисті фракції концентрували й розчиняли в 10 % MeOH у ДХМ, пропускали через колонку з 500 мг карбонату SILICYCLE SPE-R66030B-03P для видалення ТФК й елюювали 10 % MeOH у ДХМ. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{26}N_6O_3$, 410,2; отримане m/z 411,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 11,51 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,46 (т, J=2,8 Гц, 1H), 6,74-6,64 (м, 1H), 5,70 (шир. с, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,52 (шир. с, 1H), 3,53-3,47 (м, 2H), 3,47-3,40 (м, 1H), 3,38-3,29 (м, 3H), 2,52 (шир. с, 2H), 2,41 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,23-1,91 (м, 6H), 1,56-1,34 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 162:

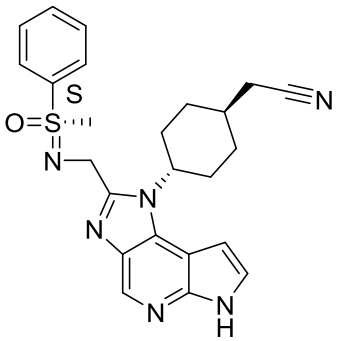
2-((1r,4r)-4-(2-((((R)-метил(оксо)(феніл)-λ^6-сульфаніліден)аміно)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 8, 91 мг, 0,19 ммоль), (R)-(S-метилсульфонімідоїл)бензолу (36 мг, 0,23 ммоль) і $NaHCO_3$ (24,5 мг, 0,292 ммоль) змішували разом у CH_3CN (3 мл) і нагрівали до температури 130 °C протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок розчиняли в MeOH/ТГФ/NaOH (1 M) (1 мл/1 мл/1 мл) і нагрівали за температури 80 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок розподіляли між CH_2Cl_2 і водою (5 мл/5 мл). Органічний шар збирали, концентрували до сухого залишку й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (10 мг, вихід 12 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{26}N_6OS$, 446,2; отримане m/z 447,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,53-10,14 (м, 1H), 8,74-8,57 (м, 1H), 7,99-7,82 (м, 2H), 7,69-7,45 (м, 3H), 7,41-7,26 (м, 1H), 6,79-6,58 (м, 1H), 4,92-4,62 (м, 1H), 4,58-4,36 (м, 1H), 4,36-4,19 (м, 1H), 3,21-3,00 (м, 3H), 2,64-2,28 (м, 4H), 2,22-1,95 (м, 5H), 1,57-1,34 (m, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 163:

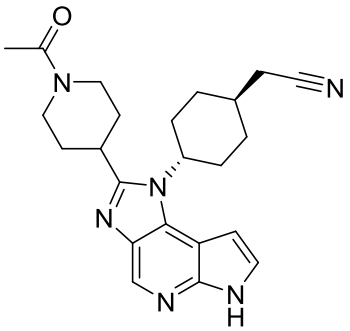
2-((1r,4r)-4-(2-((((S)-метил(оксо)(феніл)-λ^6-сульфаніліден)аміно)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Зазначену в заголовку сполуку (42 мг, вихід 48 %) отримували з використанням умов у прикладі 163 з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 8, 91 мг, 0,19 ммоль) і (S)-(S-метилсульфонімідоїл)бензолу (36 мг, 0,23 ммоль) замість (R)-(S-метилсульфонімідоїл)бензолу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{26}N_6OS$, 446,2; отримане m/z 447,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11,41-11,18 (с, 1H), 8,93-8,57 (с, 1H), 8,10-7,82 (м, 2H), 7,74-7,46 (м, 3H), 7,42-7,29 (м, 1H), 6,91-6,55 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 5,04-4,68 (м, 1H), 4,62-4,38 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,38-4,19 (м, 1H), 3,32-2,92 (м, 3H), 2,58-2,32 (м, 4H), 2,20-1,98 (м, 5H), 1,58-1,35 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 164:

2-((1r,4r)-4-(2-(1-ацетилпіперидин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Стадія А: трет-бутил 4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат. До розчину 2-((1r,4r)-4-((5-

аміно-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 2, 250 мг, 0,569 ммоль) у ДМСО (5 мл) і MeOH (1 мл) у флаконі для мікрохвильового реактора додавали 1-Boc-4-піперидинкарбоксальдегід (146 мг, 0,683 ммоль) з наступним додаванням гідросульфіту натрію (291 мг, 1,42 ммоль). Флакон закривали й нагрівали до температури 100 °C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли водою (5 мл) й перемішували протягом 5 хвилин. Осад білого кольору, що утворився, збирали фільтрацією, промивали водою (50 мл) й дозволяли йому повністю висохнути. Тверду речовину збирали в круглодонну колбу, розчиняючи її в EtOAc. Органічну фазу концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, яку використовували без подальшого очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{32}H_{38}N_6O_4S$, 602,3; отримане m/z 603,3 $[M+H]^+$.

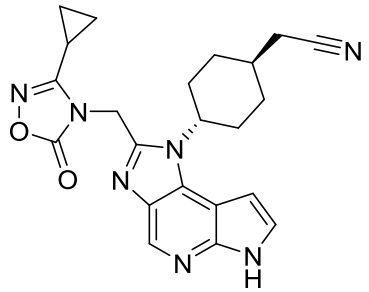
Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(піперидин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу гідрохлорид. До розчину трет-бутил 4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)піперидин-1-карбоксилату (336 мг, 0,557 ммоль) у CH_2Cl_2 (3,9 мл) за кімнатної температури додавали 4 M HCl у діоксані (3,9 мл) і перемішували за кімнатної температури протягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й потім сушили у вакуумі протягом 20 хвилин з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді солі HCl у вигляді порошку брудно-білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{30}N_6O_2S$, 502,2; отримане m/z 503,3 $[M+H]^+$.

Стадія C: 2-((1r,4r)-4-(2-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До розчину гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(піперидин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (100 мг, 0,185 ммоль) у CH_2Cl_2 (2,7 мл) додавали триетиламін (0,258 мл, 1,86 ммоль) й охолоджували до температури 0 °C. Потім додавали ацетилхлорид (0,0158 мл, 0,223 ммоль) і перемішували за температури 0 °C протягом 15 хвилин. Реакцію гасили додаванням 1 мл насиченого водного розчину $NaHCO_3$. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (3 × 25 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією. Очищений продукт додатково розтирали з CH_3CN, і тверді речовини збирали фільтруванням з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{29}H_{32}N_6O_3S$, 544,2; отримане m/z 545,3 $[M+H]^+$.

Стадія D: 2-((1r,4r)-4-(2-(1-ацетилпіперидин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку (27,5 мг, вихід 37 %) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (101 мг, 0,185 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду. Неочищений матеріал очищали на колонці з 12 г силікагелю з використанням від 0 % до 10 % (2N NH_3 в MeOH) у ДХМ з утворенням зазначеної в заголовку сполуки. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{28}N_6O$, 404,2; отримане m/z 405,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,84 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,56-7,34 (м, 1H), 6,71 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,63-4,52 (м, 1H), 4,52-4,42 (м, 1H), 3,98-3,88 (м, 1H), 3,55-3,42 (м, 1H), 3,31-3,22 (м, 1H), 2,86-2,73 (м, 1H), 2,61 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,47-2,38 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 2,03-1,96 (м, 3H), 1,96-1,80 (м, 5H), 1,73-1,58 (м, 1H), 1,58-1,43 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 165:

2-((1r,4r)-4-(2-((3-циклопропіл-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-4(5H)-іл)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил

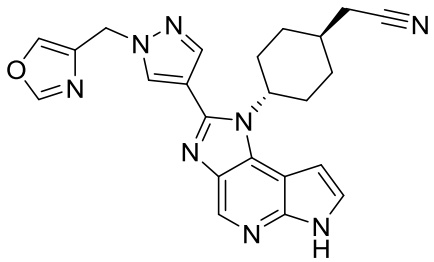


Розчин (EZ)-N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксициклопропанкарбоксімідаміду, отриманого в прикладі 110, (73 мг, 0,17 ммоль), КДІ (30 мг, 0,19 ммоль) і ТГФ (2 мл) перемішували протягом 1,5 год. за температури 70 °C. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією й препаративною РХВТ з використанням колонки Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (елюент: від 23 % до 53 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (40 мг, вихід 56 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для

$C_{22}H_{23}N_7O_2$, 417,2; отримане m/z 418,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,93 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 6,79-6,71 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,67-4,53 (м, 1H), 2,61 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,43-2,28 (м, 2H), 2,12-1,89 (м, 6H), 1,55-1,38 (м, 2H), 0,94-0,78 (м, 4H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 166:

2-((1r,4r)-4-(2-(1-(оксазол-4-ілметил)-1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил

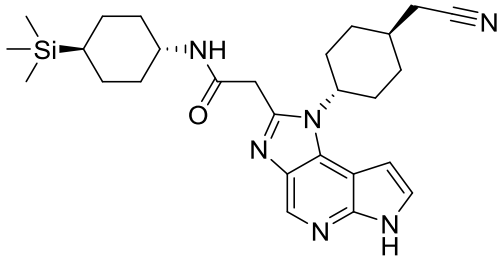


Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(1-(оксазол-4-ілметил)-1H-піразол-4-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До 10 мл флакону для мікрохвильового реактору додавали 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил (який отримано в прикладі 123, стадія A, 189 мг, 0,389 ммоль) у вигляді твердої речовини з подальшим додаванням ДМФА (0,833 мл), Cs_2CO_3 (588 мг, 1,81 ммоль) і 4-(бромметил)оксазол гідроброміду (189 мг, 0,778 ммоль). Флакон закривали, і вміст нагрівали до температури 80 °C з використанням теплового блока протягом 4 год., а потім реакційній суміші давали повільно охолонути до кімнатної температури. Реакційну суміш додавали в 50 мл води при перемішуванні. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (3 × 40 мл), сушили над безводним $MgSO_4$ і концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (40 г SiO_2, 0-5 % 2 N NH_3-MeOH/EA обсягом 7 КО) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (116 мг, вихід 53 %) у вигляді твердої речовини темно-коричневого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{29}H_{26}N_8O_3S$, 566,2; отримане m/z 567,2 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(1-(оксазол-4-ілметил)-1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 1, стадія B. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (24 г SiO_2, 0-10 % 2 N NH_3-MeOH/EA обсягом 12 КО) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (57 мг, вихід 59 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{22}N_8O$, 426,2; отримане m/z 427,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,90 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,41 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,19 (к, J = 0,9 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 3,0 Гц, 1H), 6,75 (дд, J = 3,5, 1,9 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,63-4,44 (м, 1H), 2,58 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,49-2,39 (м, 2H), 2,13-1,91 (м, 5H), 1,47-1,30 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 167:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-((1r,4r)-4-(триметилсиліл)циклогексил)ацетамід

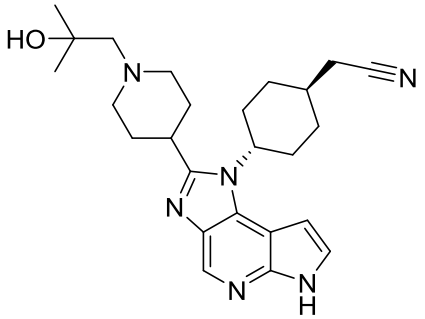


До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 60,0 мг, 0,170 ммоль) і (1r,4r)-4-(триметилсиліл)циклогексанаміну (отриманого в прикладі 135, стадія E, 43 мг, 0,25 ммоль) у ДМФА (3 мл) додавали PyBOP (174 мг, 0,334 ммоль) і ДІПЕА (0,10 мл, 0,58 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, до залишку додавали воду, і водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) двічі з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (20 мг, вихід 20 %) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{38}N_6OSi$, 490,3; отримане m/z 491,4 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,84 (с, 1H), 7,78 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,13 (шир. д, J=3,0 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,71 (шир. с, 1H), 3,70-3,58 (м, 1H), 2,70 (с, 1H), 2,61 (шир. д, J=5,6 Гц, 3H), 2,30-2,13 (м, 5H), 2,12-2,00 (м, 2H), 1,94-1,77 (м, 2H), 1,68-1,48 (м, 2H), 1,41-1,18 (м, 4H), 0,56 (шир. т, J=10,9 Гц, 1H),

0,00 (с, 9H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 168:

2-((1r,4r)-4-(2-(1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)піперидин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил

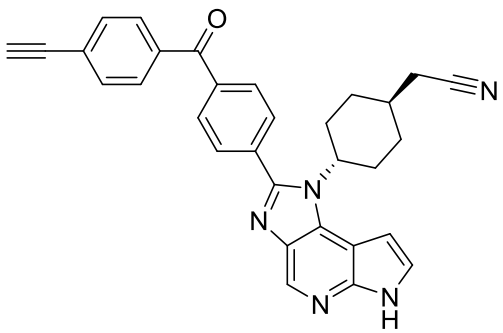


Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)піперидин-4-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Розчин 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(піперидин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу, отриманого в прикладі 165, стадія B, (100 мг, 0,185 ммоль), ізобутиленоксиду (0,165 мл, 1,86 ммоль) і Cs_2CO_3 (212 мг, 0,649 ммоль)) у CH_3CN (1 мл) нагрівали до температури 130 °C в мікрохвильовому реакторі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли водою (25 мл) і CH_2Cl_2 (5 мл), екстрагували EtOAc (3 × 25 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували й концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді прозорої олії, яку було використано без подальшої очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{31}H_{38}N_6O_3S$, 574,3; отримане m/z 575,2 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)піперидин-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку (30,3 мг, вихід 38 %) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-(1-(2-гідрокси-2)метилпропіл)піперидин-4-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (106 мг, 0,184 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду. Неочищений матеріал очищали на колонці з 12 г силікагелю з використанням від 0 % до 10 % (2N NH_3 в MeOH) у ДХМ з утворенням зазначеної в заголовку сполуки. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{34}N_6O$, 434,3; отримане m/z 435,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,82 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 6,70 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,61-4,40 (м, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,12-2,98 (м, 3H), 2,60 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,39-2,30 (м, 4H), 2,25 (с, 2H), 2,07-1,92 (м, 4H), 1,94-1,85 (м, 3H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,58-1,41 (м, 2H), 1,11 (с, 6H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 169:

2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-етинілбензоїл)феніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-формілбензоїл)феніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Розчиняли 2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-(гідроксиметил)бензоїл)феніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил, отриманий у прикладі 121, (243 мг, 0,496 ммоль), у CH_2Cl_2 (13 мл) і ДМФА (4 мл) при обережному нагріванні за допомогою фена, а потім охолоджували до кімнатної температури. Потім додавали перйодинан Деса-Мартіна (234 мг, 0,550 ммоль) двома порціями по 117 мг. Після цього останнього додавання реакційну суміш перемішували ще 15 хвилин. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, і залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (165 мг, вихід 68,2 %) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{30}H_{25}N_5O_2$, 487,2; отримане m/z 488,2 $[M+H]^+$.

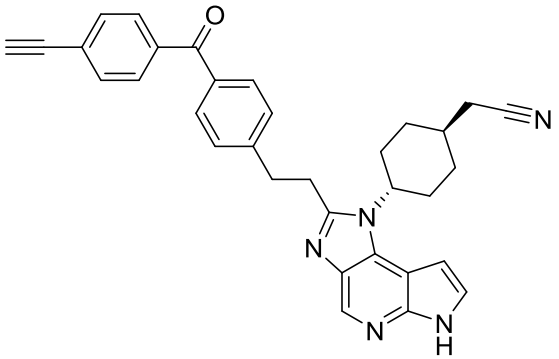
Стадія B: диметил (2-оксо-1-(1λ^4,2λ^4-триаза-1,2-дієн-1-іліден)пропіл)фосфонат. До розчину диметил(2-оксопропіл)фосфонату (1000 мг, 6,02 ммоль) у CH_3CN (3,5 мл) додавали тозилазид (1,108

мл, 7,224 ммоль) за кімнатної температури. Потім додавали K_2CO_3 (1,165 г, 8,428 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. Потім додавали 15 мл насиченого водного NH_4Cl і реакційну суміш екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над безводним сульфатом натрію й концентрували до сухого залишку. Матеріал розчиняли в 6 мл MeCN, щоб отримати приблизно 1 М розчин, який використовували без додаткової обробки в наступній реакції.

Стадія C: 2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-етинілбензоїл)феніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Розчиняли 2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-формілбензоїл)феніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил (165 мг, 0,338 ммоль) у MeOH (20 мл) і додавали розчин диметил(2-оксо-1-(1λ⁴,2λ⁴-триаза-1,2-дієн-1-іліден)пропіл)фосфонату (1 М у CH_3CN, 1,015 мл, 1,015 ммоль). До цього розчину додавали K_2CO_3 (234 мг, 1,69 ммоль), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакцію гасили насиченим водним $NaHCO_3$ (2 мл), екстрагували EtOAc (3 × 10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Неочищений матеріал очищали на колонці з 24 г силікагелю з використанням від 0 % до 10 % MeOH у ДХМ, з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (33 мг, вихід 20 %) у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{31}H_{25}N_5O$, 483,2; отримане m/z 484,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 12,37 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 7,98 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,90-7,74 (м, 4H), 7,64 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,59-7,52 (м, 1H), 6,82-6,69 (м, 1H), 4,65-4,43 (м, 1H), 3,30 (с, 1H), 2,77-2,54 (м, 2H), 2,41 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,23-2,02 (м, 5H), 1,50-1,29 (m, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 170:

2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-етинілбензоїл)фенетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Стадія A: (E)-3-(4-(4-бромбензоїл)феніл)акрилальдегід. Додавали $Pd(OAc)_2$ (0,033 г, 0,15 ммоль) до розчину 4,4'-дибромбензофенону (1,00 г, 2,94 ммоль), акролеїну (0,247 г, 4,41 ммоль), карбонату калію (0,813 г, 5,88 ммоль), хлориду бензилтриетиламонію (0,670 г, 2,94 ммоль), молекулярних сит 4 Å (1 г) і сухого ДМФА (14 мл) в атмосфері N_2, і реакційну суміш перемішували протягом 4 год. за температури 60 °C в пробірці для мікрохвильового реактора. Розчин фільтрували, фільтрат розбавляли водою (100 мл) й екстрагували етилацетатом (100 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{16}H_{11}BrO_2$, 313,99; отримане m/z 317,2 $[M+H]^+$.

Стадія B: (4-бромфеніл)(4-(3-гідроксипропіл)феніл)метанон. Розчин (E)-3-(4-(4-бромбензоїл)феніл)акрилальдегіду (864 мг, 2,74 ммоль), Pt/C (160 мг, 5 %) й етилацетату (40 мл) перемішували протягом 12 год. за температури 15 °C в атмосфері H_2. ТШХ показала, що залишилася невелика кількість (E)-3-(4-(4-бромбензоїл)феніл)акрилальдегіду, тому реакційну суміш фільтрували й додавали додаткову кількість Pt/C (100 мг), і її перемішували протягом 6 год за температури 15 °C в атмосфері H_2. Розчин фільтрували й фільтрат концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (266 мг, вихід 30 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. 1H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7,71 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,69-7,59 (м, 4H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,38-7,25 (м, 1H), 3,70 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,81 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,99-1,86 (м, 2H).

Стадія C: 3-(4-(4-бромбензоїл)феніл)пропаналь. Перйодинан Деса-Мартіна (424 мг, 1,00 ммоль) додавали до розчину (4-бромфеніл)(4-(3-гідроксипропіл)феніл)метанону (266 мг, 0,833 ммоль) і CH_2Cl_2 (14 мл) за температури 0 °C і перемішували протягом ночі за температури 15 °C. ТШХ показала, що залишилася частина (4-бромфеніл)(4-(3-гідроксипропіл)феніл)метанону, тому до реакційної суміші додавали ще перйодинан Деса-Мартіна (134 мг, 0,316 ммоль) і її перемішували протягом додаткових 3 год. за температури 15 °C. Реакцію гасили насиченим $NaHCO_3$ і насиченим $Na_2S_2O_3$ (1:1, 30 мл), і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин за температури 15 °C. Реакційну суміш екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл), органічний шар промивали соляним розчином (40 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: петролейний етер: етилацетат = від 100:0 до 12:88) з утворенням

зазначеної в заголовку сполуки (120 мг, вихід 45 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,84 (с, 1H), 7,75-7,69 (м, 2H), 7,68-7,60 (м, 4H), 7,31 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 3,09-2,99 (м, 2H), 2,89-2,80 (м, 2H).

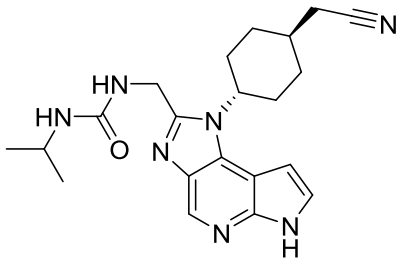
Стадія D: 2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-бромбензоїл)фенетил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Розчин 3-(4-(4-бромбензоїл)феніл)пропаналю (303 мг, 0,956 ммоль), 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло)[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 280 мг, 0,637 ммоль), гідросульфіту натрію (555 мг, 3,19 ммоль), ДМСО (2,5 мл), MeOH (7,5 мл) і води (5 мл) перемішували протягом 7 год. за температури 100 °C в пробірці для мікрохвильового реактора. Суміш концентрували до сухого залишку, промивали водою (10 мл × 3), фільтрували й сушили в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (360 мг, вихід 74 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{37}H_{32}BrN_5O_3S$, 705,14; отримане m/z 707,9 $[M+H]^+$.

Стадія E: 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(4-(4-((триметилсиліл)етиніл)бензоїл)фенетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Триметилсилілацетилен (348 мг, 3,54 ммоль) додавали до розчину 2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-бромбензоїл)фенетил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (250 мг, 0,35 ммоль), CuI (8,1 мг, 0,042 ммоль), тетракис(трифенілфосфін)паладію (0) (82 мг, 0,071 ммоль), триетиламіну (430 мг, 4,25 ммоль) і ДМФА (6 мл) в атмосфері Ar в посудині для мікрохвильового реактора. Посудину закривали кришкою й опромінювали за температури 110 °C протягом 40 хвилин. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: петролейний етер: етилацетат = від 100:0 до 42:58) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки. МС (IEP): розрахована маса для $C_{42}H_{41}N_5O_3SSi$, 723,27; отримане m/z 724,3 $[M+H]^+$.

Стадія F: 2-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-етинілбензоїл)фенетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку (50 мг, вихід 43 %) отримували у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2)-(4-(4-((триметилсиліл)етиніл)бензоїл)фенетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (220 мг, 0,220 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду. Спочатку сполуку очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: петролейний етер: етилацетат = від 100:0 до 0:100). Далі сполуку очищали препаративною РХВТ з колонкою Boston Green ODS 150 мм × 30 мм, 5 мкм (елюент: від 30 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,1 % ТФК). МС (IEP): розрахована маса для $C_{33}H_{29}N_5O$, 511,2; отримане m/z 512,0 $[M+H]^+$. 1H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,59 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,78-7,71 (м, 4H), 7,59 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,47-7,35 (м, 3H), 6,69 (с, 1H), 4,46-4,17 (м, 1H), 3,49-3,36 (м, 2H), 3,35-3,27 (м, 2H), 3,25 (с, 1H), 2,69-2,47 (м, 2H), 2,44 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,23-2,12 (м, 2H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,97-1,82 (м, 2H), 1,54-1,37 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 171:

1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-ізопропілсечовина



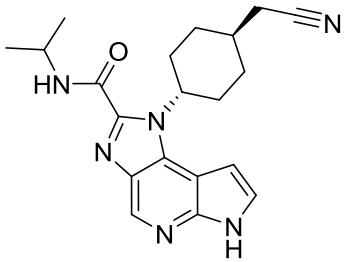
Стадія A: 1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-ізопропілсечовина. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 136 мг, 0,242 ммоль), 2-ізоціанатопропану (110 мг, 1,29 ммоль) і триетиламіну (0,168 мл, 1,21 ммоль) у ДМФА (1,5 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 24 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (200 мг). МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{31}N_7O_3S$, 533,2; отримане m/z 534,3 $[M+H]^+$.

Стадія B: 1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-ізопропілсечовина. Суміш 1-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-3-ізопропілсечовини (200 мг, 0,370 ммоль), 3 M NaOH (водн.) (0,25 мл, 0,75 ммоль), ТГФ (1 мл) і MeOH (1 мл) перемішували за КТ протягом 15 год і концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між CH_2Cl_2 і водою. Органічний шар сушили над

Na_2SO_4, фільтрували, концентрували й очищали колонковою флеш-хроматографією (2-10 % MeOH у CH_2Cl_2) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (54 мг, 37 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{27}N_7O$, 393,2; отримане m/z 394,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,19 (шир. с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 7,44 (т, J=2,8 Гц, 1Н), 6,67 (шир. с, 2Н), 5,29 (шир. с, 1Н), 4,82 (д, J=5,6 Гц, 2Н), 4,66 (шир. с, 1Н), 3,95-3,83 (м, 1Н), 2,74 (шир. с, 1Н), 2,46 (шир. с, 2Н), 2,40-2,25 (м, 2Н), 2,08 (шир. д, J=11,6 Гц, 2Н), 1,97 (шир. с, 2Н), 1,43-1,25 (м, 2Н), 1,07 (д, J=6,6 Гц, 6Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 172:

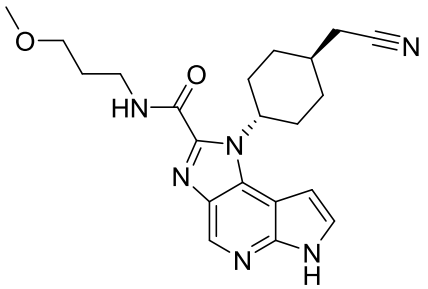
1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-ізопропіл-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку (28 мг, вихід 38 %) отримували з використанням умов, аналогічних описаним у прикладі 50, стадія А, з використанням ізопропіламіну замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{24}N_6O$, 364,2; отримане m/z 365,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,22 (с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 7,65 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 7,45 (дд, J = 3,5, 2,6 Гц, 1Н), 6,81 (дд, J = 3,6, 2,0 Гц, 1Н), 6,29-5,84 (м, 1Н), 4,41-4,17 (м, 1Н), 2,77-2,52 (м, 2Н), 2,40 (д, J = 6,6 Гц, 2Н), 2,23-2,00 (м, 5Н), 1,58-1,43 (м, 2Н), 1,34 (д, J = 6,6 Гц, 6Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 173:

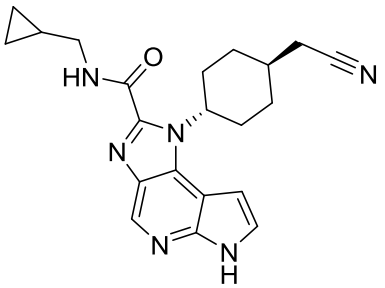
1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(3-метоксипропіл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку (30 мг, вихід 37 %) отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 50, стадія А, з використанням 3-метоксипропан-1-аміну замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{26}N_6O_2$, 394,2; отримане m/z 395,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 11,38 (с, 1Н), 8,85 (с, 1Н), 8,31-8,10 (м, 1Н), 7,59-7,35 (м, 1Н), 6,90-6,71 (м, 1Н), 6,31-5,63 (м, 1Н), 3,77-3,47 (м, 4Н), 3,41 (с, 3Н), 2,78-2,51 (м, 2Н), 2,40 (д, J = 6,6 Гц, 2Н), 2,26-2,01 (м, 5Н), 2,02-1,88 (м, 2Н), 1,61-1,38 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 174:

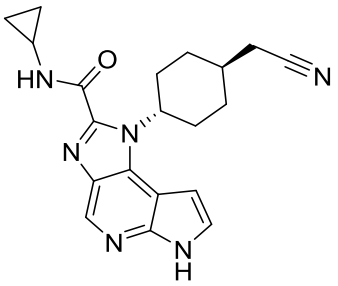
1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(циклопропілметил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку (17 мг, вихід 55 %) отримували з використанням умов, аналогічних описаним у прикладі 50, стадія А, з використанням циклопропілметиламіну замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{24}N_6O$, 376,2; отримане m/z 377,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,52 (с, 1Н), 8,84 (с, 1Н), 7,93 (т, J = 5,7 Гц, 1Н), 7,66-7,40 (м, 1Н), 6,82 (д, J = 3,5 Гц, 1Н), 6,33-5,84 (м, 1Н), 3,35 (дд, J = 7,2, 5,7 Гц, 2Н), 2,73-2,55 (м, 2Н), 2,40 (д, J = 6,6 Гц, 2Н), 2,25-2,00 (м, 5Н), 1,57-1,41 (м, 2Н), 1,18-1,03 (м, 1Н), 0,69-0,56 (м, 2Н), 0,39-0,25 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 175:

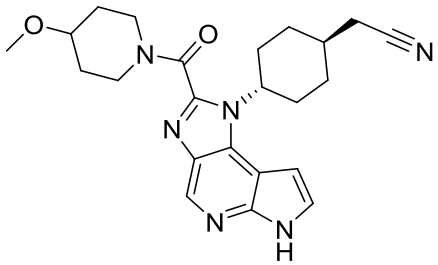
1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-циклопропіл-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку (34 мг, вихід 47 %) отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 50, стадія A, і з використанням циклопропіламіну замість 3-фенілпіролін-3-олу МС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{22}N_6O$, 362,19; отримане m/z 363,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,77 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,90 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,59-7,39 (м, 1H), 6,96-6,71 (м, 1H), 6,43-5,80 (м, 1H), 3,03-2,80 (м, 1H), 2,74-2,46 (м, 2H), 2,40 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 2,25-2,00 (м, 5H), 1,61-1,38 (м, 2H), 1,05-0,86 (м, 2H), 0,81-0,62 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 176:

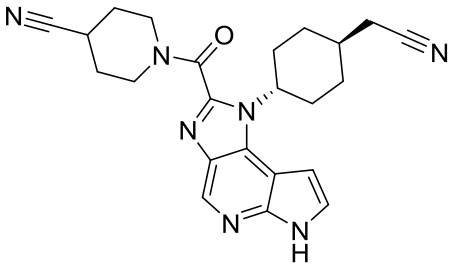
2-((1r,4r)-4-(2-(4-метоксипіперидин-1-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Зазначену в заголовку сполуку (30 мг, вихід 35 %) отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 50, стадія A, і з використанням 4-метоксипіперидину замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{28}N_6O_2$, 420,2; отримане m/z 421,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 12,76-12,12 (м, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,64 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 5,35-5,23 (м, 1H), 4,79-4,59 (м, 1H), 4,10-3,89 (м, 1H), 3,89-3,68 (м, 2H), 3,50 (с, 4H), 2,55-2,36 (м, 4H), 2,23-2,09 (м, 5H), 2,11-1,91 (м, 2H), 1,91-1,69 (м, 2H), 1,59-1,38 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 177:

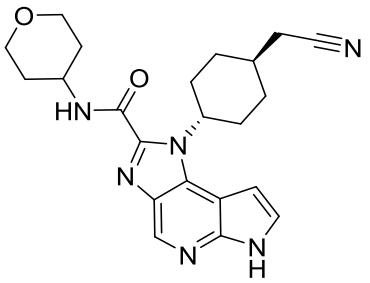
1-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоніл)піперидин-4-карбонітрил



Зазначену в заголовку сполуку (25 мг, вихід 30 %) отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 50, стадія A, і з використанням піперидин-4-карбонітрилу замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{25}N_7O$, 415,2; отримане m/z 416,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,22 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,46-7,31 (м, 1H), 6,78-6,60 (м, 1H), 4,84-4,51 (м, 1H), 4,01-3,63 (м, 4H), 3,06-2,88 (м, 1H), 2,47-2,29 (м, 4H), 2,16-1,81 (м, 9H), 1,52-1,31 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 178:

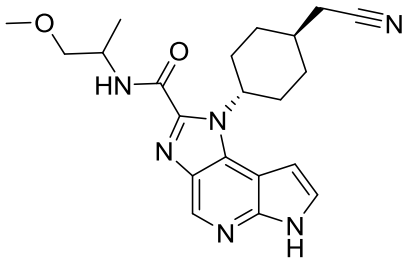
1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку (40 мг, вихід 48 %) отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 50, стадія А, і з використанням тетрагідро-2Н-піран-4-аміну замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{26}N_6O_2$, 406,2; отримане m/z 407,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,72 (с, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 7,72 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 7,40 (д, J = 3,5 Гц, 1Н), 6,75 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 6,36-5,51 (м, 1Н), 4,36-3,79 (м, 3Н), 3,56-3,36 (м, 2Н), 2,75-2,46 (м, 2Н), 2,33 (д, J = 6,6 Гц, 2Н), 2,23-1,92 (м, 7Н), 1,76-1,53 (м, 2Н), 1,55-1,24 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 179:

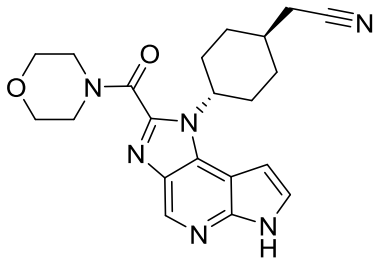
1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-N-(1-метоксипропан-2-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку (21 мг, вихід 16 %) отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 50, стадія А, і з використанням 1-метоксипропан-2-аміну замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{26}N_6O_2$, 394,2; отримане m/z 395,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 9,75 (с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 7,90 (д, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,47-7,37 (м, 1Н), 6,90-6,76 (м, 1Н), 6,25-5,75 (м, 1Н), 4,43-4,23 (м, 1Н), 3,51 (дд, J = 4,8, 1,9 Гц, 2Н), 3,43 (с, 3Н), 2,76-2,54 (м, 2Н), 2,40 (д, J = 6,6 Гц, 2Н), 2,23-2,01 (м, 5Н), 1,58-1,42 (м, 2Н), 1,36 (д, J = 6,8 Гц, 3Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 180:

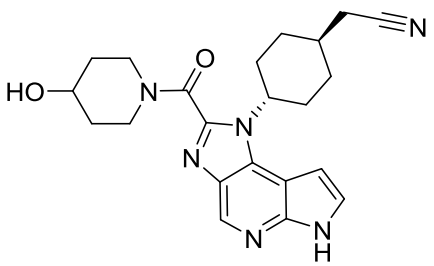
2-((1r,4r)-4-(2-(морфолін-4-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Зазначену в заголовку сполуку (21 мг, вихід 26 %) отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 50, стадія А, з використанням 4-морфоліну замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{24}N_6O_2$, 392,2; отримане m/z 393,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 12,31 (с, 1Н), 8,83 (с, 1Н), 7,66 (д, J = 3,5 Гц, 1Н), 7,01-6,56 (м, 1Н), 4,95-4,64 (м, 1Н), 3,99-3,67 (м, 8Н), 2,61-2,35 (м, 4Н), 2,31-1,91 (м, 5Н), 1,68-1,34 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 181

2-((1r,4r)-4-(2-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6Н)-іл)циклогексил)ацетонітрил

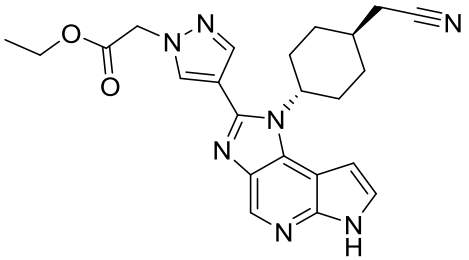


Зазначену в заголовку сполуку (35 мг, вихід 42 %) отримували з використанням аналогічних умов,

як описано в прикладі 50, стадія A, і з використанням 4-гідроксипіперидину замість 3-фенілпіролін-3-олу. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{26}N_6O_2$, 406,2; отримане m/z 407,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11,09 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,46 (дд, J = 3,6, 1,7 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,81-4,59 (м, 1H), 4,36-4,19 (м, 1H), 4,16-4,03 (м, 1H), 4,01-3,86 (м, 1H), 3,64-3,43 (м, 2H), 2,58-1,92 (м, 12H), 1,82-1,61 (м, 2H), 1,57-1,34 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 182:

Етил 2-(4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-піразол-1-іл)ацетат

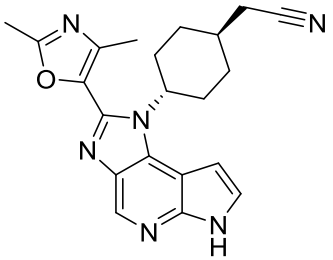


Стадія A: До 10 мл флакону для мікрохвильового реактора додавали 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил, отриманий у прикладі 123, стадія A, (203 мг, 0,418 ммоль), після чого додавали АЦН (1,00 мл), карбонат цезію (440 мг, 1,35 ммоль) й етилбромацетат (0,10 мл, 0,884 ммоль). Флакон закривали й нагрівали до температури 80 °C протягом 2 год. Вміст додавали до суміші вода/соляний розчин (1:1), потім екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 40 мл). Органічні речовини сушили за допомогою Na_2SO_4, потім концентрували до сухого залишку. Неочищений матеріал очищали колонковою флеш-хроматографією (від 40 % до 100 % EA/гексан) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (122 мг, 51 %) у вигляді безбарвного залишку. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,89 (с, 1H), 8,29-8,19 (м, 2H), 7,97 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 6,86 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,72-4,57 (м, 1H), 4,29 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 2,52-2,37 (м, 4H), 2,23-2,13 (м, 2H), 2,10-1,97 (м, 2H), 1,49-1,35 (м, 2H), 1,32 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадія B: етил 2-(4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-піразол-1-іл)ацетат. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 123, стадія C (16,0 мг, вихід 17 %). Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (24 г SiO_2, 0-5 % 2 N NH_3-MeOH/EA) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{25}N_7O_2$, 431,2; отримане m/z 432,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,91 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,50 (т, J = 3,1 Гц, 1H), 6,76 (дд, J = 3,4, 1,8 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,68-4,45 (м, 1H), 4,20 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 2,58 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 2,53-2,40 (м, 2H), 2,14-1,90 (м, 5H), 1,48-1,30 (м, 2H), 1,24 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 183:

2-((1r,4r)-4-(2-(2,4-диметилоксазол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



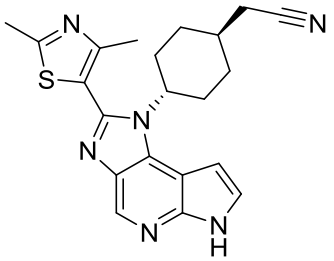
Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(2,4-диметилоксазол-5-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До 20 мл флакону для мікрохвильового реактора додавали 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 1, 192 мг, 0,437 ммоль) і 2,4-диметилоксазол-5-карбальдегід (140 мг, 1,07 ммоль) у вигляді твердих речовин. Потім додавали ДМСО (2,20 мл), MeOH (2,20 мл) і дистильовану воду (1,10 мл). Потім додавали гідросульфіт натрію (229 мг, 1,32 ммоль) у вигляді твердої речовини й флакон герметизували. Флакон поміщали до попередньо нагрітого до температури 100 °C нагрівального блока на 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й виливали в 30 мл води, що призводило до утворення осаду. Суміш перемішували протягом 15 хвилин, а потім тверді речовини збирали фільтруванням і сушили у високому вакуумі протягом 1 год. з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (169 мг, вихід 75,2 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{26}N_6O_3S$, 514,2; отримане m/z 515,2 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(2,4-диметилоксазол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-

іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку (16,3 мг, вихід 13 %) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 2, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-(2,4-диметилоксазол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (169 мг, 0,33 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (12 г SiO_2, 0-8 % 2 N NH_3-MeOH/EA протягом 12 КО) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{22}N_6O$, 374,2; отримане m/z 375,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,01 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,53 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,70-4,54 (м, 1H), 2,55 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,39-2,29 (м, 5H), 2,08-1,86 (м, 5H), 1,38 (тт, J = 13,6, 7,4 Гц, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 184:

2-((1r,4r)-4-(2-(2,4-диметилтіазол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил

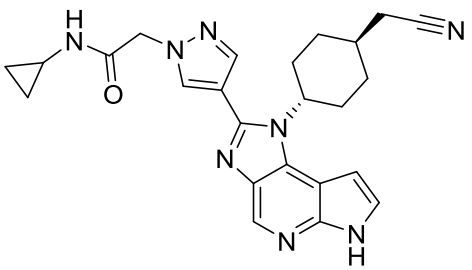


Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(2,4-диметилтіазол-5-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До 20 мл флакону для мікрохвильового реактора додавали 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 1, 201 мг, 0,457 ммоль) і 2,4-диметил-1,3-тіоксазол-5-карбальдегід (158 мг, 1,09 ммоль) у вигляді твердих речовин. Потім додавали ДМСО (2,10 мл), MeOH (2,10 мл) і дистильовану воду (1,10 мл). Потім додавали гідросульфіт натрію (250 мг, 1,44 ммоль) у вигляді твердої речовини й флакон герметизували. Флакон поміщали до попередньо нагрітого до температури 100 °C нагрівального блока на 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й виливали в 60 мл води, що призводило до утворення осаду. Суміш перемішували протягом 15 хвилин, а потім тверді речовини збирали фільтруванням і сушили у високому вакуумі протягом 1 год. з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (205 мг, вихід 84 %) у вигляді порошку блідо-жовтого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{26}N_6O_2S_2$, 530,2; отримане m/z 531,1 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(2,4-диметилтіазол-5-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку (33,0 мг, вихід 21 %) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-(2,4-диметилтіазол-5-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (205 мг, 0,39 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (24 г SiO_2, 0-10 % 2 N NH_3-MeOH/EA) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{22}N_6OS$, 390,2; отримане m/z 391,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,00 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,53 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,50-4,10 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,53 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 2,45-2,34 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,09-1,85 (м, 5H), 1,40-1,23 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 185:

2-(4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-циклопропілацетамід



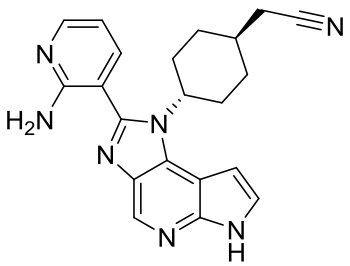
Стадія A: 2-(4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-циклопропілацетамід. До 10 мл флакону для мікрохвильового реактору додавали 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил, отриманий у прикладі 123, стадія A (197 мг,

0,406 ммоль) у вигляді твердої речовини, з подальшим додаванням CH_3CN (1 мл), Cs_2CO_3 (423 мг, 1,81 ммоль) і 2-бром-N-циклопропілацетаміду (141 мг, 0,792 ммоль). Флакон закривали, і вміст нагрівали до температури 80 °C з використанням теплового блока протягом 1 год., а потім охолоджували реакційну суміш до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (30 мл) і виливали у воду (25 мл). Органічний шар видаляли, а водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (24 г SiO_2, 0-10 % 2 N NH_3-MeOH/EA) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (103 мг, вихід 43 %) у вигляді твердої речовини темно-коричневого кольору. МС з IEP не визначила ніякої маси.

Стадія B: 2-(4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-циклопропілацетамід. Зазначену в заголовку сполуку (6,4 мг, вихід 8 %) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-(4-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6)-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-циклопропілацетаміду (103 мг, 0,18 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (12 г SiO_2, 0-10 % 2 N NH_3-MeOH/EA протягом 12 КО) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{26}N_8O$, 442,2; отримане m/z 443,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,90 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,35 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 3,0 Гц, 1H), 6,80-6,72 (м, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,68-4,49 (м, 1H), 2,75-2,63 (м, 1H), 2,57 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,50-2,40 (м, 2H), 2,18-1,92 (м, 5H), 1,50-1,33 (м, 2H), 0,74-0,62 (м, 2H), 0,56-0,42 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 186:

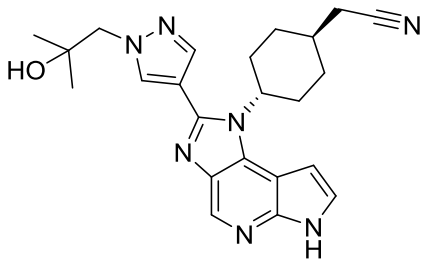
2-((1r,4r)-4-(2-(2-амінопіридин-3-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Зазначену в заголовку сполуку (27 мг, вихід 15 %) отримували з використанням аналогічних умов у прикладі 51 і з використанням 2-амінонікотинальдегіду замість амінопіримідин-5-карбальдегіду. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{21}N_7$, 371,2; отримане m/z 372,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, Метанол-d4) δ 8,65 (с, 1H), 8,27-8,10 (м, 1H), 7,80-7,62 (м, 1H), 7,59-7,41 (м, 1H), 7,00-6,80 (м, 2H), 4,39-4,22 (м, 1H), 2,74-2,40 (м, 4H), 2,20-1,92 (м, 5H), 1,44-1,21 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 187:

2-((1r,4r)-4-(2-(1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



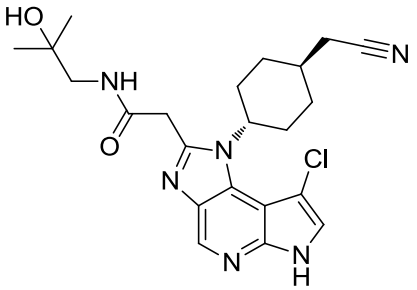
Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. До 10 мл флакону для мікрохвильового реактору завантажували 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил, отриманий у прикладі 123, стадія A, (227 мг, 0,467 ммоль) у вигляді твердої речовини з подальшим додаванням ДМФА (1 мл), Cs_2CO_3 (457 мг, 1,40 ммоль) й ізобутиленоксиду (0,13 мл, 1,5 ммоль). Флакон закривали, і вміст нагрівали до температури 110 °C протягом 30 хвилин з використанням мікрохвильового реактора. Реакційну суміш виливали в 30 мл води при інтенсивному перемішуванні, що спричинило утворення осаду. Розчин перемішували протягом 30 хвилин, потім тверді речовини збирали фільтрацією. Тверді речовини сушили на повітрі протягом 30 хвилин, потім протягом ночі у високому вакуумі. Тверду речовину очищали колонковою флеш-хроматографією (40 г SiO_2, від 0-6 % 2N NH_3-MeOH/EA) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (99 мг, вихід 38 %) у вигляді твердої речовини брудно-

білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{29}H_{31}N_7O_3S$, 557,2; отримане m/z 558,3 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку (52 мг, вихід 68 %) отримували з використанням умов, аналогічних умовам, описаним у прикладі 1, стадія B, з використанням 2-((1r,4r)-4-(2-(1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (99 мг, 0,18 ммоль) замість 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетаміду. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (24 г SiO_2, 0-10 % 2 N NH_3-MeOH/EA протягом 12 КО) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{27}N_7O$, 417,2; отримане m/z 418,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,90 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,18 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 3,0 Гц, 1H), 6,76 (дд, J = 3,5, 1,9 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,69-4,49 (м, 1H), 4,16 (с, 2H), 2,57 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 2,49-2,39 (м, 2H), 1,99 (м, J = 12,1, 7,5 Гц, 5H), 1,45-1,25 (м, 2H), 1,14 (с, 6H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 188:

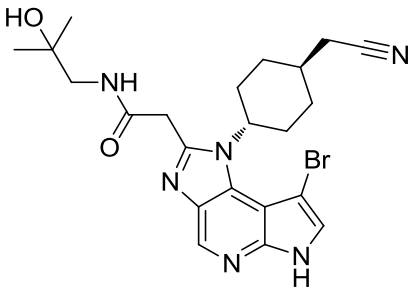
2-(8-хлор-1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід



До флакону, що містив 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід, отриманий у прикладі 1 (52 мг, 0,13 ммоль), додавали CH_3CN (2,0 мл) і $NaHCO_3$ (62 мг, 0,74 ммоль). Повільно додавали 2-хлор-1,3-біс(метоксикарбоніл)гуанідин (54 мг, 0,26 ммоль) у вигляді розчину в CH_3CN (2,0 мл) протягом 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували за кт в атмосфері N_2 протягом 25 хвилин, потім виливали в суміш, яку енергійно перемішували, 0,1 N тіосульфату натрію (25 мл), насиченого водного бікарбонату натрію (25 мл) і CH_2Cl_2 (50 мл). Органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (2-10 % MeOH/CH_2Cl_2). Отриманий залишок розчиняли в 3 CH_2Cl_2 (3 мл), продукт осаджували, додаючи гексани (10 мл), й отриману тверду речовину білого кольору виділяли фільтруванням з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (35 мг, 62 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{27}ClN_6O_2$, 442,19; отримане m/z 443,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,23 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,04-7,97 (м, 1H), 7,65 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 5,69-5,58 (м, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,10 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 2,57 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,20-2,09 (м, 2H), 2,06-1,82 (м, 5H), 1,46-1,32 (м, 2H), 1,10 (с, 6H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 189:

2-(8-бром-1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід

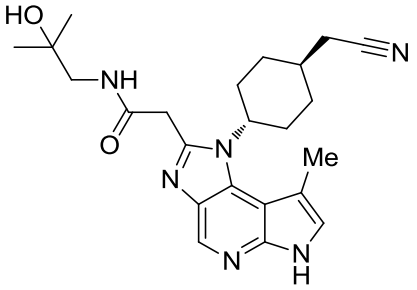


До флакону, що містив 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід, отриманий у прикладі 1 (52 мг, 0,13 ммоль), додавали ТГФ (20 мл), а потім N-бромсукцинімід (246 мг, 1,48 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш перемішували за кт в атмосфері N_2 протягом 5 хвилин, потім виливали в суміш, яку енергійно перемішували, 0,1 N тіосульфату натрію (25 мл), насиченого водного бікарбонату натрію (25 мл) і CH_2Cl_2 (100 мл). Органічний шар відокремлювали, а водний шар знову екстрагували CH_2Cl_2 (100 мл). Об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Залишок очищали (FCC, 2-10 % MeOH/CH_2Cl_2), і фракції, що містили продукт, об'єднували й концентрували. Залишок розчиняли в 3

CH_2Cl_2 (3 мл), продукт осаджували, додаючи гексани (10 мл), й отриману тверду речовину білого кольору виділяли фільтруванням з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (34,5 мг, 9 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{27}BrN_6O_2$, 486,14; отримане m/z 487,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,33 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,05-8,00 (м, 1H), 7,69 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,90-5,82 (м, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,10 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 2,57 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,21-2,11 (м, 2H), 2,03-1,87 (м, 5H), 1,54-1,43 (м, 2H), 1,10 (с, 6H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 190:

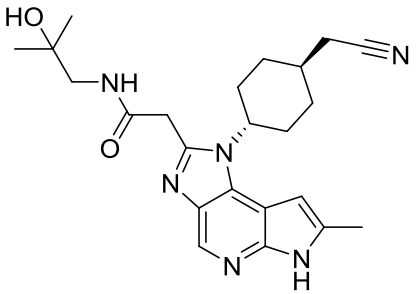
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-8-метил-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід



До флакону для мікрохвильового реактору, що містив 2-(8-бром-1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід, отриманий у прикладі 190 (52 мг, 0,13 ммоль), додавали (2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тризопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію (II) метансульфонат (5,6 мг, 0,0066 ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тризопропілбіфеніл (3,1 мг, 0,0066 ммоль). Пробірку вакуумували, обробляли ТГФ (4,0 мл) за допомогою шприца, потім вентилювали N_2. За допомогою шприца додавали диметилцинк (68 мкл, 0,66 ммоль), потім реакційну суміш нагрівали за температури 75 °C протягом 30 хв., потім за температури 85 °C протягом додаткових 30 хв. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10 мл), потім екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Залишок очищали (FCC 6-10 % MeOH/CH_2Cl_2) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. (29,5 мг, 53 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{30}N_6O_2$, 422,24; отримане m/z 423,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,51 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,00 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 5,09-4,98 (м, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,10 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 2,60-2,55 (м, 5H), 2,21-2,10 (м, 2H), 2,05-1,85 (м, 5H), 1,40-1,29 (м, 2H), 1,09 (с, 6H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 191:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-7-метил-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід



Стадія A: 4-хлор-2-метил-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин. До 250 мл круглодонної колби додавали NaH (60 % дисперсія в мінеральній олії, 1,39 г, 34,8 ммоль) у вигляді твердої речовини. Колбу вакуумували й знову заповнювали N_2. Додавали ДМФА (25 мл) і круглодонну колбу поміщали на баню з льодом/водою й охолоджували до температури 3 °C. Потім через крапельну воронку повільно (протягом 45 хвилин) додавали розчин 4-хлор-2-метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (4,07 г, 24,4 ммоль) у ДМФА (34 мл) і перемішували протягом 45 хвилин. Розчиняли п-толуолсульфонілхлорид (5,75 г, 29,9 ммоль) у ДМФА (33 мл), й отриманий розчин додавали по краплях протягом 20 хвилин. Хід реакції контролювали за допомогою РХМС-аналізу. Примітка. Спроби додати додаткові кількості TsCl не сприяли подальшому перетворенню реакції. Реакційну суміш повільно виливали в 500 мл крижаної води при інтенсивному перемішуванні, що призводило до утворення осаду. Далі додавали 1 М NaOH (35 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Тверді речовини збирали фільтруванням із відсмоктуванням. Тверді речовини подрібнювали до стану тонкого порошку й сушили у вакуумі протягом 1 доби з використанням високого вакууму (100 мТор) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (7,82 г, 95 %) у вигляді порошку жовтувато-коричневого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{15}H_{13}ClN_2O_2S$, 320,0; отримане m/z 321,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8,25 (д, J = 5,3 Гц,

1H), 8,06-7,96 (м, 2H), 7,30–7,23 (м, 2H), 7,13 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 6,42-6,37 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

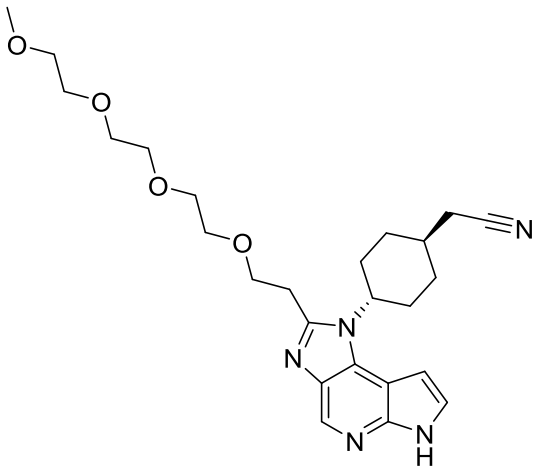
Стадія B: 4-хлор-2-метил-5-нітро-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин. До розчину 4-хлор-2-метил-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридину (3,2 г, 10 ммоль) у сухому CH_2Cl_2 (300 мл) повільно додавали n-Bu_4NNO_3 (4,556 г, 14,96 ммоль) за температури -10 °C. Додавали трифтороцтовий ангідрид (2,812 мл, 19,95 ммоль) по краплях протягом 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. і потім розбавляли CH_2Cl_2, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл × 2) і соляним розчином (100 мл). Органічну фазу відокремлювали, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (3,1 г, вихід 85 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{15}H_{12}ClN_3O_4S$, 365,80; отримане m/z 366,0 $[M+H]^+$.

Стадія C: етил 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-7-метил-6-тозил-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетат. Розчин 4-хлор-2-метил-5-нітро-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридину (818 мг, 2,24 ммоль) і гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-аміноциклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, стадія D, 437 мг, 2,50 ммоль) і ДІПЕА (5 ммоль) у ДМСО (3 мл) перемішували за температури 100 °C протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й додавали воду (100 мл). Утворювався осад, який відфільтровували, розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл), органічні шари промивали водою (50 мл) і концентрували до сухого залишку. До залишку додавали етил 3-етоксі-3-іміноропаноат (1,313 г, 6,711 ммоль), дитіонат натрію (1,168 г, 6,711 ммоль) і ДМСО (5 мл) і нагрівали до температури 100 °C протягом 3 годин. Додавали воду (20 мл) й утворений осад збирали фільтруванням. Осад промивали MeOH і органічні речовини концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки (1,0 г). МС (IEP): розрахована маса для $C_{28}H_{31}N_5O_4S$, 533,2; отримане m/z 534,3 $[M+H]^+$.

Стадія D: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-7-метил-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 30, стадія B, і з використанням етил 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-7-метил-6-тозил-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату замість етил 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату на стадії D (10 мг, вихід 11 %) з очищенням колонковою флеш-хроматографією (10 % MeOH у CH_2Cl_2) МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{30}N_6O_2$, 422,2; отримане m/z 423,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 10,50 (с, 1H), 8,67-8,30 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,31-7,06 (шир., 1H), 6,34-6,16 (м, 1H), 4,81-4,47 (шир., 1H), 3,93 (с, 2H), 3,23 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 2,59-2,27 (м, 7H), 2,20-1,91 (м, 5H), 1,53-1,05 (м, 8H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 192:

2-((1r,4r)-4-(2-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



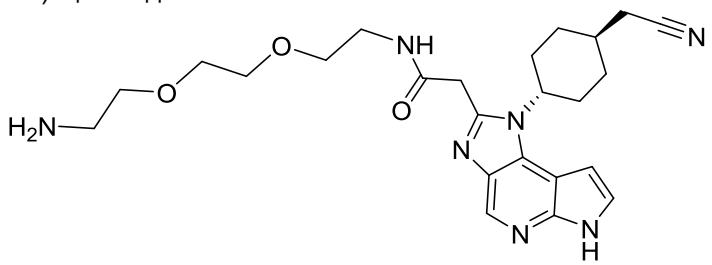
Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(6-(фенілсульфоніл)-2-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Розчин 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 97 мг, 0,22 ммоль), 2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-алю (79 мг, 0,36 ммоль) і гідросульфіту натрію (108 мг, 0,527 ммоль) у ДМСО (1 мл), MeOH (1 мл) і дистильованій воді (0,5 мл) у герметичній пробірці нагрівали за температури 100 °C протягом 17 год. Реакційну суміш фільтрували через шприцевий фільтр, і фільтрат очищали РХВТ з оберненою фазою з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (95 мг, вихід 59 %) у вигляді олії. МС (IEP): розрахована маса для $C_{31}H_{39}N_5O_6S$, 609,3; отримане m/z 610,2 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-іл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-

іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 1, стадія B (39 мг, вихід 63 %). Сполуку очищали колонковою флеш-хроматографією (колонка з 16 г силікагелю, 2-10 % MeOH у ДХМ). МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{35}N_5O_4$, 469,3; отримане m/z 470,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 10,47 (шир. с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,41 (шир. с, 1H), 6,71 (шир. с, 1H), 4,54 (шир. с, 1H), 3,99 (шир. с, 2H), 3,68–3,55 (м, 10H), 3,55-3,46 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,33-3,25 (м, 2H), 2,56 (шир. с, 2H), 2,44 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,18 (д, J=13,0 Гц, 2H), 2,13-1,99 (м, 3H), 1,57-1,40 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 193:

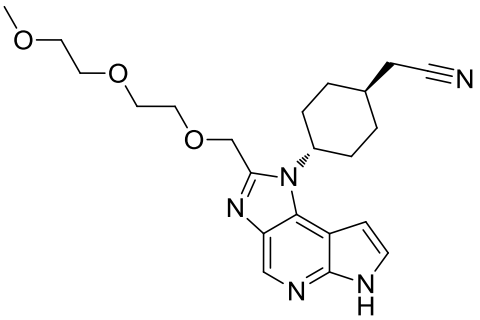
N-(2-(2-(2-аміноетокси)етокси)етил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 130 мг, 0,360 ммоль) і 2,2'-(етан-1,2-діїлбіс(окси))діетанаміну (17 мг, 0,11 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали PyBOP (288 мг, 0,550 ммоль) і ДІПЕА (0,12 мл, 0,72 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 42 год. Після видалення ДМФА у вакуумі залишок очищали РХВТ з оберненою фазою (10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки. Цей матеріал розчиняли в n-BuOH і насиченому водному розчині $NaHCO_3$. Органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували n-BuOH (× 3). Органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували. Залишок розчиняли в 10 % MeOH у CH_2Cl_2, і розчин фільтрували через шприцевий фільтр. Фільтрат концентрували з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (12 мг, 7 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{33}N_7O_3$, 467,3; отримане m/z 468,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,53 (с, 1H), 7,52-7,44 (м, 1H), 6,85 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,63-4,44 (м, 1H), 4,14-4,04 (м, 1H), 3,68-3,47 (м, 9H), 3,44 (т, J=5,3 Гц, 2H), 2,78 (шир. с, 1H), 2,63-2,44 (м, 4H), 2,19-1,99 (м, 6H), 1,57-1,43 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 194:

2-((1r,4r)-4-(2-((2-(2-метоксіетоксі)етокси)метил)імідазо[4,5-d]пірол[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



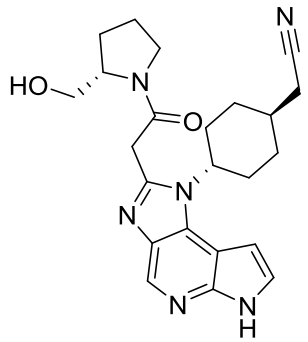
Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-((2-(2-метоксіетоксі)етокси)метил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]пірол[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрил (проміжна сполука 1, 100 мг, 0,228 ммоль) розчиняли в ДМСО (1,9 мл) і MeOH (0,4,мл) у 10 мл флаконі для мікрохвильового реактора. Додавали 2-(2-(2-метоксіетоксі)етоксі)ацетальдегід (197 мг, 1,22 ммоль), а потім гідросульфіт натрію (116 мг, 0,57 ммоль). Флакон закривали й нагрівали до температури 100 °C протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли водою (5 мл) й етилацетатом (5 мл), а потім перемішували протягом 5 хвилин. Водний шар потім екстрагували EtOAc (3 × 25 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували й потім концентрували до сухого залишку з утворенням твердої речовини жовтого кольору, яку використовували без подальшого очищення. МС (IEP): розрахована маса для $C_{28}H_{33}N_5O_5S$, 551,2; отримане m/z 552,3 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-((2-(2-метоксіетоксі)етокси)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Зазначену в заголовку сполуку отримували з використанням аналогічних умов, як описано в прикладі 1, стадія C (18,2 мг, вихід 19 %). Неочищений матеріал спочатку розтирали з гептаном/ДХМ, а потім очищали РХВТ з використанням колонки Phenomonex Gemini 150 мм × 30 мм, 5 мкм з використанням градієнту від 5 % до 95 % MeCN у воді (обидві фази містили 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки. МС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{29}N_5O_3$, 411,2;

отримане m/z 412,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 11,78 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,54-7,41 (м, 1H), 6,78-6,69 (м, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,79-4,66 (м, 1H), 3,71-3,67 (м, 2H), 3,67-3,64 (м, 2H), 3,64-3,60 (м, 2H), 3,54-3,51 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,65-2,48 (м, 2H), 2,43 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,24-2,04 (м, 5H), 1,56-1,42 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 195:

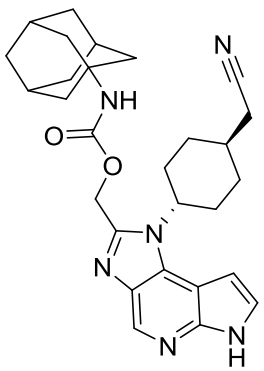
2-((1S,4r)-4-(2-(2-((S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-2-оксоетіл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил



Додавали N,N-діізопропілетиламін (144 мг, 1,11 ммоль) за температури 0 °C до розчину, що складався з натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 4, 200 мг, 0,557 ммоль), (S)-піролідин-2-ілметанолу (56,3 мг, 0,557 ммоль) і диметилформаміду (5 мл). Після перемішування за температури 0 °C протягом 1 години додавали PyBOP (311 мг, 0,668 ммоль). Суміш перемішували протягом 4 годин з поступовим нагріванням до кімнатної температури, потім гасили H_2O (10 мл) й концентрували до сухого залишку. Залишок очищали препаративною РХВТ з використанням колонки DuraShell 150 × 25 мм × 5 мкм (елюент: від 18 % до 48 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням неочищеного продукту, який потім очищали препаративною ТШХ (елюент: метиленхлорид: MeOH = 10:1) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (5 мг, 2 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP): R_T = 3,56 хв., розрахована маса для $C_{23}H_{28}N_6O_2$, 420,23 m/z; отримане m/z, 421,2 $[M+H]^+$. Аналітичну обернено-фазову РХ-МС проводили з використанням колонки X-Bridge Shield RP18, колонка 50 × 2,1 мм × 5 мкм зі швидкістю потоку 0,8 мл/хв, елюючи градієнтом від 0 % до 95 % ацетонітрилу (розчинник B) і води з 0,05 % $NH_{3(водн.)}$ (розчинник A). Композицію елюенту витримували при 100 % A протягом 1 хвилини з подальшим збільшенням до 60 % B протягом 4 хвилин. Елюент збільшували до 95 % B протягом 2 хвилин, а потім повертали до 100 % A протягом 2 хвилин. Загальний час аналізу склав 9,5 хвилин. МС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{28}N_6O_2$, 420,2; отримане m/z 421,2 $[M+H]^+$.^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,84 (шир. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 6,74-6,68 (м, 1H), 5,17-5,12 (м, 0,3H), 4,82-4,76 (м, 0,7H), 4,49-4,28 (м, 1H), 4,27-4,20 (м, 0,3H), 4,00-3,91 (м, 0,7H), 3,68-3,58 (м, 2H), 3,33-3,31 (м, 2H), 2,60-2,57 (м, 2H), 2,42-2,26 (м, 2H), 2,10-1,79 (м, 11H), 1,43-1,27 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 196:

(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил(3S,5S,7S)-адамантан-1-ілкарбамат



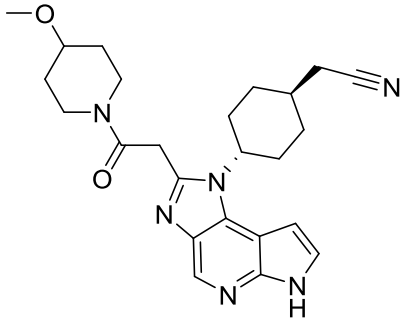
Стадія A: (1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил (3S,5S,7S)-адамантан-1-ілкарбамат. Суміш 2-((1r,4r)-4-(2-(гідроксиметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 7, 35 мг, 0,078 ммоль), (3S,5S,7S)-1-ізоціанатоадамантану (25 мг, 0,14 ммоль) й Et_3N (0,030 мл, 0,22 ммоль) у ТГФ (1,5 мл) і ДМФА (0,5 мл) нагрівали за температури 80 °C протягом 5 год. Додавали додаткову кількість (3S,5S,7S)-1-ізоціанатоадамантану (15 мг, 0,085 ммоль) й Et_3N (0,030 мл, 0,22 ммоль) і суміш нагрівали за

температури 90 °C протягом 17 год. Після концентрування у вакуумі залишок очищали флеш-хроматографією (20-80 % EtOAc у гептані) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (44 мг, 90 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{34}H_{38}N_6O_4S$, 626,3; отримане m/z 627,3 $[M+H]^+$.

Стадія B: (1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил(3s,5s,7s)-адамантан-1-ілкарбамат. Зазначену в заголовку сполуку (25 мг, 73 %) отримували з використанням умов, аналогічних описаним у прикладі 152, стадія D. Сполуку очищали за допомогою РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК). Концентровані фракції розчиняли в ДХМ і водному розчині $NaHCO_3$. Водну частину відокремлювали й екстрагували ДХМ (3 рази) й EtOAc (2 рази). Об'єднані органічні екстракти сушили, фільтрували, концентрували й знову очищали колонковою флеш-хроматографією (2-5 % MeOH у ДХМ). МС (IEP): розрахована маса для $C_{28}H_{34}N_6O_2$, 486,3; отримане m/z 487,4 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 10,97 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,44 (шир. с, 1H), 6,72 (шир. с, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,84 (шир. с, 1H), 4,59 (шир. с, 1H), 2,67-2,45 (м, 1H), 2,43 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,27-2,14 (м, 2H), 2,15-2,00 (м, 3H), 1,95 (шир. с, 6H), 1,68 (шир. с, 6H), 1,60-1,41 (м, 2H), 1,35-1,19 (м, 2H), 0,92-0,84 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 197:

2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил і його сіль трифтороцтової кислоти

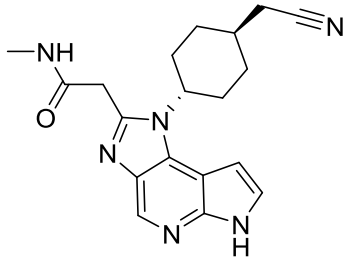


Стадія A: 2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Розчин етил 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 3, 55 мг, 0,11 ммоль), 4-метоксипіперидину (355 мг, 3,08 ммоль) і NH_4NO_3 (20 мг, 0,25 ммоль) в атмосфері Ar нагрівали за температури 65 °C протягом 88 год. Після концентрування залишок очищали РХВТ з оберненою фазою (10-100 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (50 мг, 67 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; отримане m/z 575,3 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил у вигляді його солі трифтороцтової кислоти. Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (50 мг, 0,087 ммоль) у ТГФ (1 мл) і MeOH (1 мл) обробляли 3N NaOH (0,087 мл, 0,26 ммоль) протягом 16 год. за кімнатної температури. Після концентрування у вакуумі вільну основу 2-((1r,4r)-4-(2-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил очищали РХВТ з оберненою фазою (10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти (24 мг, 50 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{30}N_6O_2$, 434,2; отримане m/z 435,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,81 (с, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 7,09 (шир. с, 1H), 4,74-4,49 (м, 1H), 3,95-3,83 (м, 2H), 3,60-3,48 (м, 2H), 3,47-3,37 (M, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,56 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,25-2,07 (м, 5H), 2,08-1,99 (м, 2H), 1,96-1,85 (м, 2H), 1,85-1,66 (м, 2H), 1,63-1,45 (м, 4H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 198:

2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-метилацетамід у вигляді його солі трифтороцтової кислоти

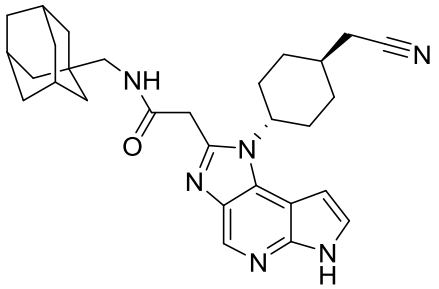


Стадія A: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-метилацетаміду сіль трифтороцтової кислоти. Розчин етил 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 3, 70 мг, 0,14 ммоль), 40 % метиламіну у воді (0,30 мл, 3,1 ммоль) й EtOH (1 мл) в атмосфері Ar нагрівали за температури 65 °C протягом 15 хвилин і потім перемішували за кімнатної температури протягом 62 год. Додавали кілька крапель ТФК й розчинники видаляли у вакуумі. Залишок очищали РХВТ з оберненою фазою (10-100 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (63 мг, 75 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{26}N_6O_3S$, 490,2; отримане m/z 491,2 $[M+H]^+$.

Стадія B: 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-метилацетаміду сіль трифтороцтової кислоти. Зазначену в заголовку сполуку (15 мг, 31 %) отримували з використанням аналогічних умови, як у прикладі 198, стадія B, коли отримували сполуку вільної основи, 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-метилацетамід, і потім після очищення методом РХВТ з оберненою фазою з використанням колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (елюент: 10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) було виділено у вигляді його солі трифтороцтової кислоти. МС (IEP): розрахована маса для $C_{19}H_{22}N_6O$, 350,2; отримане m/z 351,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,80 (с, 1Н), 7,75 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 7,09 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 4,71 (шир. с, 1Н), 2,99 (с, 1Н), 2,86 (с, 1Н), 2,82 (с, 3Н), 2,56 (д, J=6,1 Гц, 4Н), 2,18-2,07 (м, 5Н), 1,61-1,45 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 199:

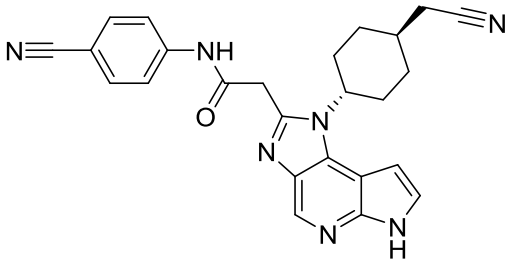
N-((3R,5R,7R)-адамантан-1-ілметил)-2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід у вигляді його солі трифтороцтової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку (25 мг, 86 %) отримували з використанням аналогічних умов, як у прикладі 198, і з використанням (3R,5R,7R)-адамантан-1-ілметанаміну замість 4-метоксипіперидину на стадії A. МС (IEP): розрахована маса для $C_{29}H_{36}N_6O$, 484,3; отримане m/z 485,4 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,79 (с, 1Н), 7,73 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 7,09 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 4,66 (шир. с, 1Н), 4,37-4,32 (м, 1Н), 3,00-2,93 (м, 2Н), 2,56 (д, J=6,1 Гц, 4Н), 2,28-2,06 (м, 6Н), 2,03-1,92 (м, 3Н), 1,77 (д, J=12,1 Гц, 3Н), 1,68 (д, J=11,6 Гц, 3Н), 1,61-1,49 (м, 8Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 200:

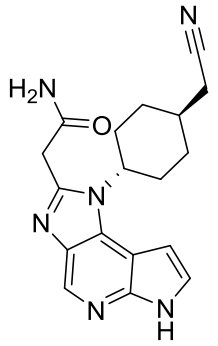
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(4-ціанофеніл)ацетамід



До розчину натрію 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (50 мг, 0,14 ммоль) і 4-амінобензонітрилу (70 мг, 0,59 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали HATU (180 мг, 0,47 ммоль) і ДІПЕА (0,12 мл, 0,72 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. Після видалення ДМФА у вакуумі до залишку додавали воду й водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували, концентрували й очищали РХВТ з оберненою фазою (10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК). Зібрану сіль ТФК нейтралізували шляхом розподілу її між насиченим водним розчином $NaHCO_3$ й CH_2Cl_2 і знову очищали флеш-хроматографією (4 г колонка, 0-20 % MeOH у CH_2Cl_2, насиченим NH_3) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (10 мг, 16 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{23}N_7O$, 437,2; отримане m/z 438,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,67 (шир. с, 1Н), 7,80 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,68 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,61 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 6,97 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 4,66 (шир. с, 1Н), 2,61-2,47 (м, 4Н), 2,23-2,08 (м, 5Н), 1,58-1,36 (м, 3Н), 1,36-1,23 (м, 1Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 201:

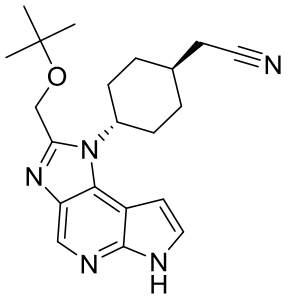
2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетаміду сіль трифтороцтової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку (40 мг, 83 %) отримували з етил 2-(1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 3) з використанням умов, аналогічних умовам у прикладі 199, з використанням 28 % NH_4OH у воді замість 40 % NH_2Me у воді в прикладі 199, стадія A. МС (IEP): розрахована маса для $C_{18}H_{20}N_6O$, 336,2; отримане m/z 337,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (шир. с, 1H), 7,75 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,69 (шир. с, 1H), 2,56 (д, J=6,1 Гц, 4H), 2,27-2,09 (м, 6H), 1,66–1,45 (м, 3H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 202:

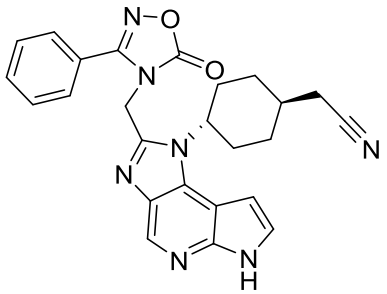
2-((1r,4r)-4-(2-(трет-бутоксиметил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил і його сіль трифтороцтової кислоти



Розчин 2-((1r,4r)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенілсульфоніл)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 8,42 мг, 0,090 ммоль), 1 M KOtBu в ТГФ (0,38 мл, 0,38 ммоль) і ТГФ (1,5 мл) нагрівали за температури 50 °C протягом 20 хв., протягом яких суміш змінювалася з каламутною на прозору, а потім знов на каламутну. Після концентрування залишок вільної основи 2-((1r,4r)-4-(2-(трет-бутоксиметил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу, очищали РХВТ з оберненою фазою (10-90 % CH_3CN в H_2O, 0,1 % ТФК) з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді її солі трифтороцтової кислоти (15 мг, вихід 35 %). МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{27}N_5O$, 365,2; отримане m/z 366,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,82 (с, 1H), 7,75 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,08 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,80 (шир. с, 1H), 2,58 (д, J=6,6 Гц, 4H), 2,25-2,10 (м, 5H), 1,63-1,46 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 203:

2-((1r,4r)-4-(2-((5-оксо-3-феніл-1,2,4-оксадіазол-4(5H)-іл)метил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил

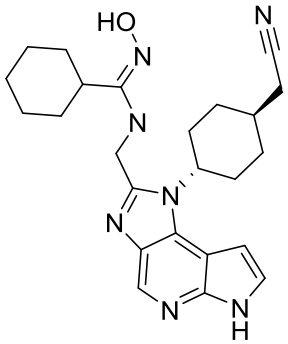


Суміш (E)/(Z) ізомерів N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксибензімідаміду (60 мг, 0,13 ммоль, який отримано в прикладах 17A й 17B), КДІ (23 мг, 0,14 ммоль) і ТГФ (2 мл) перемішували за температури 70 °C протягом 1,5 год. РХ-МС показала, що залишилося 20 % вихідного матеріалу й утворилося 67 % бажаного продукту. Додавали ще одну порцію КДІ (11 мг). Суміш перемішували за температури 70 °C протягом ще 1 год. РХ-МС

показала, що залишилося 27 % вихідного матеріалу й утворилося 50 % бажаного продукту. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску, очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: метиленхлорид: метанол = від 100:0 до 85:15) і препаративною РХВТ з використанням колонки Boston Green ODS 150 × 30 мм × 5 мкм (елюент: від 30 % до 40 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,1 % ТФК). Чисті фракції об'єднували й обробляли насиченим водним $NaHCO_3$ до pH 7-8. Леткий органічний розчинник видаляли в умовах зниженого тиску. Осад відфільтровували, промивали водою (3 мл × 2), ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (10 мг, 17 %). РХ-МС з оберненою фазою проводили з використанням колонки Phenomenex Luna-C18, 50 × 2 мм × 5 мкм зі швидкістю потоку 0,8 мл/хв, елюючи градієнтом від 10 % до 85 % ацетонітрилу, що містив 0,05 % ТФК (розчинник В), і води, що містила 0,1 % ТФК (розчинник А). Композицію елюенту витримували при 90 % А протягом 0,8 хвилин з подальшим збільшенням до 80 % В протягом 3,7 хвилин. Потім елюент витримували при 80 % В протягом 3 хвилин, а потім повертали до 10 % В протягом 2 хвилин. Загальний час аналізу склав 10 хвилин. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{23}N_7O_2$, 453,19; отримане m/z 454,0 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,92 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 7,70-7,60 (м, 2Н), 7,60-7,53 (м, 1Н), 7,53-7,38 (м, 3Н), 6,71 (с, 1Н), 5,41 (с, 2Н), 4,61-4,38 (м, 1Н), 2,64-2,56 (м, 2Н), 2,37-2,16 (м, 2Н), 2,08-1,79 (м, 5Н), 1,53-1,34 (м, 2Н).

Синтез і визначення характеристик прикладу 204:

N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксициклогексанкарбоксімідамід



Стадія А: Циклогексанкарбальдегід оксим. Розчин, що складався з циклогексанкарбальдегіду (5,00 г, 44,6 ммоль), гідроксиламіну гідрохлориду (9,29 г, 134 ммоль), ацетату натрію (10,97 г, 133,7 ммоль), етанолу (150 мл) і води (30 мл), перемішували за температури 70 °С протягом 10 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску й залишок розбавляли водою (40 мл) й екстрагували етилацетатом (80 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (5,1 г, 90 %) у вигляді безбарвної олії. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 9,10 (шир. с, 1Н), 7,33 (д, J = 6,0 Гц, 0,6Н), 6,54 (д, J = 7,2 Гц, 0,3Н), 3,04-2,91 (м, 0,3Н), 2,29-2,16 (м, 0,7Н), 1,88-1,59 (м, 5Н), 1,42-1,11 (м, 5Н).

Стадія В: N-гідроксициклогексанкарбімідоїлхлорид. Додавали 1-хлорпіролідин-2,5-діон (6,30 г, 47,2 ммоль) до розчину, що складався з циклогексанкарбальдегіду оксиму (3,0 г, 24 ммоль) і N,N-диметилформаміду (20 мл), і суміш перемішували протягом 2 год за кімнатної температури в атмосфері азоту. Суміш розбавляли етилацетатом (200 мл) і промивали водою (50 мл × 3). Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й випаровували до сухого залишку у вакуумі з утворенням неочищеного продукту, який очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: петролейний етер: етилацетат = від 100:0 до 100:20) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,1 г, 55 %) у вигляді безбарвної олії. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,56-8,35 (м, 1Н), 2,52-2,38 (м, 1Н), 1,99-1,89 (м, 2Н), 1,86-1,75 (м, 2Н), 1,73-1,64 (м, 1Н), 1,50-1,38 (м, 2Н), 1,35-1,15 (м, 3Н).

Стадія С: трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамат. Розчин, що складався з 2-((1r,4r)-4-((5-нітро-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)аміно)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 1, 5,0 г, 11 ммоль), трет-бутил (2-оксоетил)карбамату (4,2 г, 26 ммоль), гідросульфіту натрію (9,9 г, 57 ммоль), ДМСО (25 мл), метанолу (75 мл) і води (50 мл), перемішували за температури 100 °С протягом 3 год. Суміш розбавляли водою (50 мл) й екстрагували дихлорметаном (100 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: петролейний етер: етилацетат = від 100:0 до 40:60) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (3,6 г, 52 %). РХМС (IEP): R_T = 0,75 хв., розрахована маса для $C_{28}H_{32}N_6O_4S$, 548,22; отримане m/z 549,1 $[M+H]^+$. РХ-МС з оберненою фазою проводили з використанням колонки Merck RP-18e, 3 мкм × 25 × 2 мм, зі швидкістю потоку 1,5 мл/хв. Система розчинників для РХВТ представляла собою градієнт, починаючи з 95 % води, що містила 0,038 % ТФК

(розчинник A), і 5 % ацетонітрилу, що містив 0,02 % ТФК (розчинник B), з подальшим градієнтом до 5 % розчинника A й 95 % розчинника B протягом наступних 0,7 хвилини. Цю композицію елюенту витримували протягом 0,4 хвилин, після чого протягом наступних 0,4 хвилин повертали до 95 % розчинника A й 5 % розчинника B. Загальний час аналізу склав 1,5 хвилин. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,83 (с, 1H), 8,26-8,19 (м, 2H), 7,84 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 6,83 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 5,41 (шир. с, 1H), 4,67 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,65-4,57 (м, 1H), 2,40 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,36-2,23 (м, 2H), 2,19-2,11 (м, 2H), 2,03-1,90 (м, 3H), 1,49-1,42 (м, 11H).

Стадія D: трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбонат. Водний розчин KOH (3,6 мл, 11 ммоль) додавали до розчину, що складався з трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамату (2,0 г, 3,6 ммоль) і 1,4-діоксану (20 мл). Отриману суміш перемішували за температури 80 °C протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш доводили до pH = 7-8 за допомогою 1N HCl. Леткі речовини видаляли в умовах зниженого тиску, розбавляли водою (20 мл) й екстрагували етилацетатом (50 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (неочищена речовина, 1,6 г), яку використовували на наступній стадії без очищення. РХМС (IEP): R_T = 0,63 хв., розрахована маса для $C_{22}H_{28}N_6O_2$,408,23; отримане m/z, 409,0 $[M+H]^+$. РХ-МС з оберненою фазою проводили з використанням колонки Merck RP-18e, 3 мкм × 25 × 2 мм, зі швидкістю потоку 1,5 мл/хв. Система розчинників для РХВТ представляла собою градієнт, починаючи з 95 % води, що містила 0,038 % ТФК (розчинник A), і 5 % ацетонітрилу, що містив 0,02 % ТФК (розчинник B), з подальшим градієнтом до 5 % розчинника A й 95 % розчинника B протягом наступних 0,7 хвилини. Цю композицію елюенту витримували протягом 0,4 хвилин, після чого протягом наступних 0,4 хвилин повертали до 95 % розчинника A й 5 % розчинника B. Загальний час аналізу склав 1,5 хвилин. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,87 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,56-7,49 (м, 1H), 7,47 (т, J = 3,2 Гц, 1H), 6,73-6,69 (м, 1H), 4,68-4,58 (м, 1H), 4,54 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,59 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,42-2,28 (м, 2H), 2,07-1,95 (м, 3H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,46-1,35 (м, 11H).

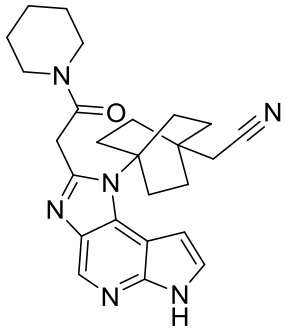
Стадія E: 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрил. Розчин трет-бутил ((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)карбамату (1,6 г, 3,9 ммоль) і метиленхлориду (15 мл) обробляли 4 M HCl в 1,4-діоксані (8,0 мл, 32 ммоль) за температури 15 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку використовували на наступній стадії без очищення (неочищена речовина, 1,5 г). РХМС (IEP): R_T = 0,16 хв, розрахована маса для $C_{17}H_{20}N_6$, 308,17; отримане m/z 308,9 $[M+H]^+$. РХ-МС з оберненою фазою проводили з використанням колонки Merck RP-18e, 3 мкм × 25 × 2 мм, зі швидкістю потоку 1,5 мл/хв. Система розчинників для РХВТ представляла собою градієнт, починаючи з 95 % води, що містила 0,038 % ТФК (розчинник A), і 5 % ацетонітрилу, що містив 0,02 % ТФК (розчинник B), з подальшим градієнтом до 5 % розчинника A й 95 % розчинника B протягом наступних 0,7 хвилини. Цю композицію елюенту витримували протягом 0,4 хвилин, після чого протягом наступних 0,4 хвилин повертали до 95 % розчинника A й 5 % розчинника B. Загальний час аналізу склав 1,5 хвилин. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,53 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,86 (шир. с, 3H), 7,67 (т, J = 3,2 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,71-4,63 (м, 2H), 4,60-4,42 (м, 1H), 2,60 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,36-2,21 (м, 2H), 2,12-1,93 (м, 5H), 1,56-1,42 (м, 2H).

Стадія F: N-((1-((1r,4r)-4-(ціанометил)циклогексил)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)-N'-гідроксициклогексанкарбоксімідамід. Розчин, що складався з гідрохлориду 2-((1r,4r)-4-(2-(амінометил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)циклогексил)ацетонітрилу (проміжна сполука 5, 150 мг, 0,440 ммоль), N-гідроксициклогексанкарбімідоїлхлориду (70,3 мг, 0,440 ммоль, приклад 205, стадія B), триетиламіну (132 мг, 1,31 ммоль) і N,N-диметилформаміду (7,5 мл) перемішували протягом 2 годин за кімнатної температури. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували й очищали препаративною РХВТ з використанням колонки Phenomenex Gemini 150 × 25 мм × 10 мкм (елюент: від 26 % до 56 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3). Чисті фракції збирали й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (53 мг, 28 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP): R_T = 2,39 хв., розрахована маса для $C_{24}H_{31}N_7O$, 433,26; отримане m/z 434,1 $[M+H]^+$. РХ-МС з оберненою фазою проводили з використанням колонки Phenomenex Luna-C18, 50 × 2 мм × 5 мкм зі швидкістю потоку 0,8 мл/хв., елююючи градієнтом від 10 % до 80 % ацетонітрилу, що містив 0,05 % ТФК (розчинник B), і води, що містила 0,1 % ТФК (розчинник A). Композицію елюенту витримували при 10 % B протягом 0,8 хвилини, а потім збільшували до 80 % B протягом 3,7 хвилин. Елюент витримували при 80 % B протягом 3 хвилин, а потім повертали до 10 % B протягом 2 хвилин. Загальний час аналізу склав 9,5 хвилин. МС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{31}N_7O$, 433,3; отримане m/z 434,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,91-11,83 (м, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,57-8,50 (м, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 6,74-6,67 (м, 1H), 6,25-6,17 (м, 1H), 4,74-4,57 (м, 3H), 2,60 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,53-2,51 (м, 1H), 2,44-2,26 (м, 2H), 2,06-1,89 (м, 5H), 1,68-1,40 (м, 7H), 1,30-1,07 (м,

5H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 205:

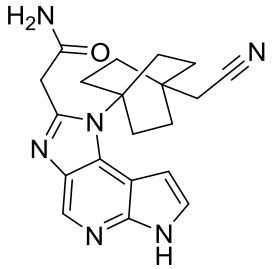
2-(4-(2-(2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил)імідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-1(6H)-іл)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)ацетонітрил



Суміш натрію 2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 11, 200 мг, 0,518 ммоль, неочищена речовина), піперидину (49 мг, 0,57 ммоль), PyBrOP (265 мг, 0,569 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (0,67 мл, 1,6 ммоль) і безводного ДМФА (6 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 15 годин і розбавляли H_2O (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином (20 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску. Залишок очищали препаративною РХВТ (елюент: від 25 % до 55 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_4HCO_3) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (57 мг, 26 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{30}N_6O$, 430,3; отримане m/z 431,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,88 (шир. с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,52 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 6,53 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,51-3,47 (м, 4H), 2,48-2,35 (м, 6H), 1,82-1,73 (м, 6H), 1,68-1,41 (м, 8H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 206:

2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід

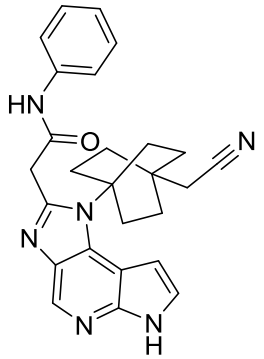


Стадія А: 2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід. Суміш етил 2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 10, 150 мг, 0,282 ммоль), 28 % водного розчину гідроксиду амонію (2 мл) й EtOH (10 мл) у круглодонній колбі об’ємом 50 мл перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Додавали ще 28 % водний розчин гідроксиду амонію (18 мл) і ТГФ (5 мл). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом ще 24 годин і концентрували до сухого залишку в умовах зниженого. Залишок очищали препаративною ТШХ (елюент: CH_2Cl_2: MeOH = 20:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (80 мг, 56 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. R_f (CH_2Cl_2: MeOH = 20:1); 0,3.

Стадія В: 2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетамід-2,2,2-трифторацетат. Розчин 2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-6-(фенілсульфоніл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетаміду (80 мг, 0,16 ммоль), 1 N NaOH (водн.) (0,5 мл, 0,5 ммоль), ТГФ (2 мл) і MeOH (2 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 12 годин і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок розподіляли між водою (5 мл) й етилацетатом (20 мл × 2). Об'єднані органічні фази промивали H_2O (10 мл) і соляним розчином (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, концентрували й очищали препаративною РХВТ (елюент: від 10 % до 30 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,1 % ТФК) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (23 мг, 39 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{22}N_6O$, 362,2; отримане m/z 363,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,77 (с, 1H), 7,77 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,46-4,44 (м, 2H), 2,69-2,65 (м, 6H), 2,51 (с, 2H), 2,03-2,00 (м, 6H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 207:

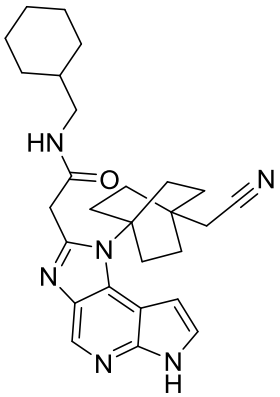
2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-фенілацетамід



Зазначену в заголовку сполуку (7 мг, 99 %) отримували з використанням умов, аналогічних наведеним у прикладі 205, і з використанням натрію 2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 11, 200 мг, 0,52 ммоль) й аніліну (53 мг, 0,57 ммоль) замість піперидину. МС (IEP): розрахована маса для $C_{26}H_{26}N_6O$, 438,2; отримане m/z 439,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (с, 1H), 7,59-7,55 (м, 2H), 7,53 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,15-7,09 (м, 1H), 6,73 (д, J=3,4 Гц, 1H), 3,35 (с, 2H), 2,70-2,60 (м, 6H), 2,45 (с, 2H), 2,00-1,92 (м, 6H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 208:

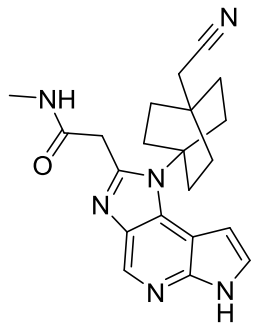
2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-(циклогексилметил)ацетамід



Зазначену в заголовку сполуку (70 мг, 29 %) отримували з використанням умов, аналогічних тим, які описані в прикладі 205, і з використанням натрію 2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 11, 200 мг, 0,52 ммоль) і циклогексилметанаміну (64 мг, 0,57 ммоль) замість піперидину. МС (IEP): розрахована маса для $C_{27}H_{34}N_6O$, 458,3; отримане m/z 459,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53 (с, 1H), 7,51 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,22-4,18 (м, 2H), 3,08 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,63-2,56 (м, 6H), 2,46 (с, 2H), 1,97-1,91 (м, 6H), 1,80-1,73 (м, 4H), 1,72-1,65 (м, 1H), 1,57-1,46 (м, 1H), 1,34-1,17 (м, 3H), 1,03-0,91 (м, 2H).

Синтез і визначення характеристик прикладу 209:

2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-N-метилацетамід



Зазначену в заголовку сполуку (24 мг, 12 %) отримували з використанням умов, аналогічних тим, які описані в прикладі 205, і з використанням натрію 2-(1-(4-(ціанометил)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)-1,6-дигідроімідазо[4,5-d]піроло[2,3-b]піридин-2-іл)ацетату (проміжна сполука 11, 200 мг, 0,52 ммоль) і метанаміну (0,78 мл, 0,57 ммоль) замість піперидину. МС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{24}N_6O$, 376,2; отримане m/z 377,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (с, 1H), 7,50 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 6,71

(д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,62-2,55 (м, 6H), 2,45 (с, 2H), 1,97-1,91 (м, 6H).

Приклад скринінгу поліморфів

Деякі варіанти втілення сполук за цим винаходом у вигляді вільних основ представляють множинні кристалічні конфігурації, які мають складну поведінку в твердому стані, причому деякі з них, у свою чергу, можуть мати між собою відмінні ознаки через різні кількості включеного розчинника. Деякі варіанти втілення сполук за цим винаходом мають форму псевдополіморфів, які є варіантами втілення тієї самої сполуки, що представляють композиційні відмінності кристалічної решітки через різні кількості розчинника в самій кристалічній решітці. Крім того, в деяких кристалічних варіантах втілення сполук за цим винаходом також може бути наявною сольватація каналів, де розчинник включений в канали або порожнечі, присутні в кристалічній решітці. Наприклад, різні кристалічні конфігурації, наведені в таблиці 2, були виявлені для сполуки прикладу 1. Як показано в таблиці 2, через наявність цих ознак часто спостерігалися нестехіометричні сольвати. Крім того, присутність таких каналів або порожнин у кристалічній структурі деяких варіантів втілення за цим винаходом уможливлює присутність води й/або молекул розчинника, які утримуються в середині кристалічної структури з різними ступенями сили зв'язування. Як наслідок, зміни специфічних умов навколишнього середовища можуть легко призводити до певної втрати або додавання молекул води й/або молекул розчинника у деяких варіантах втілення за цим винаходом. Під терміном "сольватація" (третя колонка у таблиці 2) для кожного з варіантів втілення, перелічених у таблиці 2, мається на увазі формула сольватації, і що дійсне її визначення у вигляді стехіометричного числа (четверта колонка у таблиці 2) може дещо варіювати порівняно з формулою сольватації в залежності від дійсних умов навколишнього середовища за її експериментального визначення. Наприклад, якщо приблизно половина молекул води у варіанті втілення може бути присутня у вигляді молекул, зв'язаних водневими зв'язками із активною сполукою в кристалічній решітці, а інша приблизно половина молекул води може бути в каналах або порожнинах в кристалічній решітці, тоді зміни умов навколишнього середовища можуть змінювати кількість таких молекул води, які утримуються нещільно у порожнинах або каналах, і таким чином призводити до незначних відмінностей між формулою сольватації, яку отримують відповідно до, наприклад, дифракції монокристалу, і стехіометрії, яку визначають, наприклад, шляхом термогравіметричного аналізу, поєднаного з мас-спектроскопією.

Таблиця 2

Варіанти втілення кристалічних форм сполук прикладу 1

Варіант втілення	Кристалізаційний розчинник	Сольватація	Стехіометрія
1s	-	моногідрат	0,8 H_2O
1a	Вода	моногідрат	1,3 H_2O
1b	Толуол	Сольват толуолу	0,4 толуол
1c	Етилацетат/1,4-діоксан	моногідрат	1,1 H_2O
1d	Ацетонітрил/хлороформ	1,7 гідрат	1,7 H_2O
1e	Етилацетат/1,4-діоксан	моногідрат	1 H_2O
1f	п-Ксилол	сольват п-ксилолу	0,3 п-ксилол
1f	Кумол	Сольват кумолу	0,3 кумол
1g	Анізол	Сольват анізолу	0,3 анізол
1h	п-Ксилол	сольват п-ксилолу	0,2 п-ксилол
2	1,4-Діоксан	Сольват 1,4-діоксану	1,2 1,4-діоксан
3b	Циклогексанон	Сольват циклогексанону	0,3 циклогексанон
3c	1,4-Діоксан	Сольват 1,4-діоксану	0,5 1,4-діоксан
3d	ТГФ	Сольват ТГФ	0,4 ТГФ
3e	Ізобутанол	Сольват ізобутанолу	0,7 ізобутанол
1b+4	Вода/метанол	Змішаний сольват гідрату/метанолу	-
5	Хлороформ	Сольват хлороформу	0,5 хлороформ
6	Ацетонітрил	Безводний	0,2 ацетонітрил
1s+7	Гептан	Сольват гептану	0,1 гептан
7	-	Несольватований	-
8	-	Несольватований	-
9	-	Несольватований	-
10		дигідрат	1,8 H_2O

Сполуку, яку було отримано, як описано в прикладі 1, потім кристалізували шляхом приготування суспензії в ДХМ (1:3, наприклад, 10 г сполуки в 30 мл ДХМ), яку перемішували за температури 40 °C протягом 4 годин, і додатково перемішували протягом 14 годин за температури 25 °C, потім повільно додавали гептан (1:2, наприклад 20 мл гептану в суспензію/розчин сполуки /ДХМ) за температури 25 °C, перемішували за температури 40 °C протягом 4 годин, охолоджували до температури 25 °C і перемішували ще 14 годин за температури 25 °C. Подальша фільтрація призводила до отримання сполуки прикладу 1 у формі брудно-білої твердої речовини, яку ідентифікували як моногідрат, варіант втілення 1s.

Варіанти втілення 1-10 у таблиці 2 і на Фіг. 2 є кристалічними. Варіанти втілення 1s і від 1a до 1h є ізоструктурними. Варіант втілення 1s кристалізується у центросиметричну триклінну просторову групу P-1. Термін "варіант втілення 1" разом означає ізоструктурні варіанти втілення 1s і від 1a до 1h. Будь-який з таких варіантів втілення 1s і від 1a до 1h інколи називають ізоструктурним представником варіанта втілення 1 або просто представником варіанта втілення 1. Варіанти втілення 3b, 3c, 3d і 3e є ізоструктурними і кристалізуються в моноклінну систему, просторова група C 2/c. Термін "варіант втілення 3" разом означає ізоструктурні варіанти втілення 3b, 3c, 3d і 3e. Будь-який з таких варіантів втілення 3b, 3c, 3d і 3e інколи називають ізоструктурним представником варіанта втілення 3 або просто представником варіанта втілення 3. Ізоструктурні варіанти втілення є такими, що мають схожі властивості кристалічної структури (однакові симетрії й схожі параметри елементарної комірки й пакування кристалу), однак мають відмінні хімічні композиції (наприклад, відмінні молекули розчинника й/або води, включені до кристалічної решітки). Параметри елементарної комірки в ізоструктурних варіантах втілення можуть дещо відрізнятися через відмінну композицію (розчинник або вода, включені до кристалічної структури). Варіанти втілення, наведені в таблиці 2, готували й/або перетворювали між собою, як схематично показано на Фіг. 2 й більш детально описано в методиках скринінгу, які наведено далі.

Скринінг включав протоколи кристалізації, такі як урівноваження розчинником у бездомішкових розчинниках, кристалізацію випаровуванням, охолоджувальну кристалізацію з гарячою фільтрацією, краш-кристалізацію з антирозчинником і кристалізацію термоциклюванням. Тверді речовини аналізували за допомогою HT-XRPD. За можливості, маточні рідини повністю випаровували, а тверді речовини, що залишалися, також аналізували за допомогою HT-XRPD. Переважна тверда форма, яка була ідентифікована, була початковим матеріалом варіанта втілення 1s у вигляді моногідрату.

Урівноваження розчинником за температури 25 °C і 50 °C

Виконували довгострокові експерименти в суспензії шляхом суспендування сполуки варіанта втілення 1s у двадцяти бездомішкових розчинниках і перемішували за кімнатної температури протягом двох тижнів і за температури 50 °C протягом одного тижня. По завершенні часу врівноваження тверді речовини, яка залишалися, відділяли від маточних рідин. Тверді речовини висушували в умовах навколишнього середовища й висушували у вакуумі (5 мБар) перш ніж аналізувати за допомогою HT-XRPD. Після цього тверді речовини піддавали експозиції за умов прискореного старіння (40 °C/70 % відносної вологості) протягом двох діб і знову аналізували за допомогою HT-XRPD.

З більшості розчинів кристалізації отримували початковий матеріал у вигляді варіанта втілення 1s. Для декількох розчинів кристалізації було встановлено, що картини HT-XRPD були схожими з картинами початкового варіанта втілення 1s. У більшості з цих дифракційних картин виявляли зсуви піків й/або додаткові піки. Кожна з цих дифракційних картин відповідала одному варіанту втілення, який помчали як один з варіантів втілення від 1a до 1h, і на основі подібності у дифракційних картинах HT-XRPD для таких варіантів втілення їх представляли як варіанти втілення, які є ізоструктурними представниками варіанта втілення 1. Після експозиції за температури 40 °C і ВВ 75 % протягом двох діб усі ізоструктурні представники варіанта втілення 1 перетворювалися на варіант втілення 1a.

Варіант втілення 1s, якщо його піддавали експозиції за 100 % ВВ за температури 25 °C, перетворювався на гідратований варіант втілення 10. Тим не менш, варіант втілення 10 був фізично нестабільним в умовах навколишнього середовища. Тоді як варіант втілення 1s кристалізувався у триклінну систему, просторова група P-1, було виявлено, що варіант втілення 10 кристалізується у моноклінну систему, просторова група C 2/c. Варіант втілення 10 мав обмежену фізичну стабільність в умовах навколишнього середовища й він перетворювався на інший варіант втілення, такий як 1s або 1a. Така поведінка пояснюється нерівномірною силою зв'язування всіх молекул гідратації/слольватації. У цьому випадку варіант втілення 10 мав би менш сильно зв'язану другу молекулу води, яка була б втрачена в умовах навколишнього середовища. Більш точно фізичну стабільність варіанта втілення 1s досліджували в кліматичних камерах шляхом експозиції зразка 20 мг такого варіанта втілення за температури 40 °C і відносної вологості 70 % протягом чотирьох діб, а інший зразок 20 мг цього ж варіанта втілення піддавали експозиції також протягом чотирьох діб за температури 25 °C і відносної вологості 100 %. Після чотирьох діб різні зразки твердих речовин аналізували за допомогою HR-XRPD, визначали параметри кристалічної комірки й індексували

дифрактограми. Дифрактограми представлені на Фіг. 6. Знизу догори, перша дифрактограма на Фіг. 6 відповідає варіанту втілення 1s як початкового матеріалу, а друга відповідає тій самій формі після 4-добової експозиції за температури 40 °C і ВВ 70 %, що позначено як "1s 70 ВВ" на цій Фіг. Цей аналіз показав, що відновлювався початковий варіант втілення 1s, хоча і з невеликою кількістю другої кристалічної форми, яка являла собою, можливо, інший гідратований варіант втілення з більш високим вмістом води. Індексування для такої форми було неможливим через невелику кількість, у якій вона була присутня. Третя дифрактограма відповідає варіанту втілення 1s після 4-добової експозиції за температури 25 °C і відносної вологості 100 %, що позначено як "10" на цій самій Фіг. Ці умови призводили до перетворення варіанта втілення 1s на варіант втілення 10 із незначним забрудненням початкового варіанта втілення 1s і сольватацією, як охарактеризовано в таблиці 2. Після дегідратації обидва варіанта втілення 1s і 10 повторно кристалізували в безводну форму з точкою плавлення 148 °C.

Урівноваження розчинником за кімнатної температури призводило до отримання варіанта втілення 1b з толуолу в якості кристалізаційного розчинника й варіанта втілення 1f з п-ксилолу в якості кристалізаційного розчинника.

Було виявлено три додаткових твердих варіанта втілення, які були позначені як варіанти втілення 2, 3 й 7. Варіант втілення 2 був виявлений за допомогою експерименту врівноваження розчинником, який виконували за кімнатної температури в 1,4-діоксані, тоді як варіант втілення 7 було визначено у вигляді суміші з варіантом втілення 1s у єдиному експерименті врівноваження розчинником за температури 50 °C з гептану. Було виявлено декілька схожих, однак не ідентичних дифрактограм, які було згруповано як варіанти втілення 3b, 3c, 3d і 3e, які являють собою ізоструктурні представники варіанта втілення 3. Ізоструктурні представники варіанта втілення 3 були виявлені в суміші із представниками варіанта втілення 1. Суміші, що містили представників варіанта втілення 3, трансформувалися в деяких випадках у варіант втілення 1a або в суміші варіантів втілення 1a і 3e. Варіант втілення 7 виявився фізично стабільним, але варіант втілення 2 перетворювався на варіант втілення 3e після експозиції за УПС протягом двох діб.

Кристалізація випаровуванням

Маточні рідини, збережені після експериментів урівноваження розчинником, які виконувалися за КТ, використовували для експериментів повільної кристалізації випаровуванням. Маточні рідини фільтрували для видалення будь-яких твердих частинок і їм дозволяли повільно випаровуватися в умовах навколишнього середовища. Отримані тверді речовини аналізували за допомогою HT-XRPD і знову - після експозиції за УПС протягом двох діб.

Через слабку розчинність сполуки прикладу 1 в деяких розчинниках, під час використання таких розчинників жодних твердих речовин не відновлювалося. В експериментах, де тверді речовини осаджували, відновлювався аморфний залишок або ізоструктурні представники варіантів втілення 1 або 3. Під час дослідження стабільності різні представники варіанта втілення 1 перетворювалися на варіант втілення 1a, тоді як зразок варіанта втілення 3 виявився фізично стабільним. Аморфні тверді речовини після дослідження стабільності в деяких випадках залишалися аморфними, ставали такими, що розпливаються, або демонстрували ознаки кристалічності.

Кристалізація охолодженням

Маточні рідини експериментів урівноваження розчинником, які проводили за температури 50 °C, фільтрували за температури 50 °C для видалення будь-яких твердих частинок. Суспензії фільтрували за температури 50 °C з використанням 0,2 мкм фільтрів ПТФЕ, і розчини розміщували за температури 5 °C і прискорювали їхнє старіння протягом 72 годин. Коли тверді речовини осаджували під час прискореного старіння, ці тверді речовини відділяли від рідини, висушували в умовах навколишнього середовища та у вакуумі й аналізували за допомогою HT-XRPD. Маточним рідинам, які залишалися, дозволяли повільно випаровуватися, і тверді речовини, які залишалися, аналізували за допомогою HT-XRPD. Зразки, в яких не відбувалося преципітації, розміщували у вакуумі, і висушені тверді речовини аналізували за допомогою HT-XRPD. Після цього всі тверді речовини піддавали експозиції за УПС (2 доби за температури 40 °C/70 % ВВ) і повторно аналізували за допомогою HT-XRPD.

У деяких розчинах тверді речовини не осаджували в умовах охолодження, у таких випадках розчини випаровували в умовах навколишнього середовища. Через низьку розчинність сполуки прикладу 1 у деяких розчинниках з деяких розчинів не було отримано твердих речовин.

Преципітація відбувалася з чотирьох розчинників (2-пропанол, 2-бутанон, ацетонітрил і метанол). Варіант втілення 6 було виявлено після випаровування в єдиному експерименті кристалізації охолодженням у мл-масштабі в 800 мкл ацетонітрилу за концентрації 25 мг/мл. Варіант втілення 6 здавався стабільним у твердій формі після 2 діб УПС і він виявився несольватованим варіантом втілення.

Кристалізація охолодженням/випаровуванням у мкл-масштабі

Експерименти кристалізації охолодженням/випаровуванням у мкл-масштабі виконували в 96-лунковому планшеті з використанням 12 бездомішкових розчинників і 12 сумішей розчинників і застосуванням чотирьох температурних профілів. У кожну лунку дозували приблизно 4 мг варіанта

втілення 1s у вигляді твердої речовини. Після цього додавали кристалізаційні розчини (80 мкл) і суміші розчинників для досягнення концентрації 50 мг/мл, і планшет з індивідуально герметизованою кожною лункою після цього піддавали одному з чотирьох температурних профілів. Після завершення температурного профілю розчинникам дозволяли випаруватися в умовах низького навколишнього тиску (24 години), і тверді речовини, які залишилися, аналізували за допомогою HT-XRPD до і після експозиції за УПС протягом 2 діб (40 °C/70 % ВВ).

З більшості систем розчинників і температурних профілів були виявлені представники варіантів втілення 1 і 3. Однак, спостерігали певну тенденцію для твердої форми в залежності від температурного профілю. Варіант втілення 1b переважно виявляли з короткотемпературних профілів (3 години прискореного старіння). Тим не менш, такі ж самі системи розчинників за тривалих термінів прискореного старіння призводили до виявлення варіанта втілення 1f, представників варіанта втілення 3 або сумішей представників варіантів втілення 1 і 3. Варіант втілення 3c отримували з використанням 1,4-діоксану в якості розчинника кристалізації й температурного профілю 50 °C як початкової температури, яку витримували протягом 60 хв., з наступним охолодженням зі швидкістю 1 °C/год. до кінцевої температури 20 °C, яку витримували протягом 48 год; варіант втілення 3d отримували з використанням тетрагідрофурану в якості розчинника кристалізації й такого самого температурного профілю, як для варіанта втілення 3c.

Варіант втілення 4 виявляли в експериментах, які виконували з використанням метанолу/води (50/50, об./об.), ТГФ і ДХМ/ІПС (50/50, об./об.) під час застосування короткочасних умов прискореного старіння. Варіант втілення 4 отримували шляхом обробки варіанта втілення 1s сумішшю (50/50) води й метанолу й температурного профілю 50 °C як початкової температури, яку витримували протягом 60 хв, з наступним охолодженням зі швидкістю 20 °C/год. до кінцевої температури 5 °C, яку витримували протягом 3 год., що призводило до утворення варіанта втілення 4 разом з варіантом втілення 1b. Варіант втілення 4 разом з варіантом втілення 1b також отримували шляхом обробки 1s сумішшю (50/50) води й метанолу й температурного профілю 50 °C як початкової температури, яку витримували протягом 60 хв., з наступним охолодженням зі швидкістю 20 °C/год. до кінцевої температури 20 °C, яку витримували протягом 3 год. Варіант втілення 4 виявився фізично нестійким в умовах навколишнього середовища. В експериментах кристалізації охолодженням отримували варіант втілення 1c з використанням етилацетату/1,4-діоксану (50/50, об./об.) у якості розчинника кристалізації й температурного профілю 50 °C як початкової температури, яку витримували протягом 60 хв., з наступним охолодженням зі швидкістю 1 °C/год. до кінцевої температури 5 °C, яку витримували протягом 48 год.; варіант втілення 1d з використанням ацетонітрилу/хлороформу (50/50, об./об.) у якості розчинника кристалізації й температурного профілю 50 °C як початкової температури, яку витримували протягом 60 хв., з наступним охолодженням зі швидкістю 1 °C/год. до кінцевої температури 5 °C, яку витримували протягом 48 год.; і варіант втілення 1e з використанням етилацетату/1,4-діоксану (50/50, об./об.) у якості розчинника кристалізації й температурного профілю 50 °C як початкової температури, яку витримували протягом 60 хв., з наступним охолодженням зі швидкістю 1 °C/год. до кінцевої температури 20 °C, яку витримували протягом 48 год.

Варіант втілення 5 виявляли в експериментах, які виконували з використанням хлороформу в якості розчинника кристалізації й температурного профілю 50 °C як початкової температури, яку витримували протягом 60 хв., з наступним охолодженням зі швидкістю 1 °C/год до кінцевої температури 20 °C, яку витримували протягом 48 год.

Схожі перетворення проявлялися під час дослідження стабільності, як перед тим спостерігали в інших способах кристалізації. У більшості випадків усі тверді форми перетворювалися на варіант втілення 1a або суміші, які містили варіант втілення 1a.

Кристалізація випаровуванням з твердих сумішей

Під час кристалізації випаровуванням з використанням сумішей розчинник/антирозчинник готують прозорі розчини сполуки, з яких спочатку випаровується розчинник (високий тиск пари), що призводить до преципітації сполуки деякою мірою у формі кристалів. Ці кристали потім діють як зародки під час випаровування антирозчинника (більш низький тиск пари).

Сполука прикладу 1 не повністю розчиняється в кожній із систем розчинників. З цієї причини всі експерименти перед випаровуванням включали фільтрацію.

Результати аналізу HT-XRPD показали, що сполука прикладу 1 після випаровування сумішей розчинників кристалізується переважно як варіант втілення 1s. Це спостерігали для наступних систем розчинник/антирозчинник: тетрагідрофуран/вода, ацетонітрил/вода, хлороформ/етанол, метанол/етилацетат, 2-бутанон/ізопропанол і гептан/ацетон. Із двох систем, ацетон/кумен і 1,4-діоксан/етилформіат, ідентифікували ізоструктурні варіанти втілення 3b і 3e, які після УПС перетворювалися на різні суміші варіантів втілення 1a і 3d і 1s і 3e відповідно.

Кристалізація антирозчинником

Насичені розчини сполуки прикладу 1 готували у бездомішкових розчинниках. Додавання антирозчинників виконували в прямому і зворотному додаваннях. У прямому додаванні до розчину сполуки додавали антирозчинник у трьох аліквотах. Зворотне додавання виконували шляхом

додавання об'єму розчину сполуки до великого надлишку антирозчинника (20 мл).

Після преципітації тверді речовини відділяли від рідин, висушували в умовах навколишнього середовища й висушували у вакуумі (5 мбар) перед аналізом за допомогою HT-XRPD. Експерименти, у яких після додавання антирозчинника преципітація не відбувалася, для індукування преципітації зберігали за температури 5 °C протягом 48 годин. Після цього осаджені тверді речовини відділяли й аналізували за допомогою HT-XRPD. Якщо тверді речовини не отримували, розчини випаровували в помірних умовах і тверді речовини, що залишалися, аналізували за допомогою HT-XRPD. Усі тверді речовини піддавали експозиції за УПС (2 доби за температури 40 °C/70 % ВВ) і повторно аналізували за допомогою HT-XRPD.

Пряма кристалізація антирозчинником демонструвала преципітацію в усіх випадках. Усі тверді речовини можна класифікувати як ізоструктурні представники (1s, 1b, 1j, 1f) варіанта втілення 1 або варіанта втілення 3 (3b, 3d, 3f). Після експозиції за УПС усі зразки твердих речовин перетворювалися на варіант втілення 1a, за виключенням однієї, яка перетворювалася на суміш варіантів втілення 1a і 3e.

Зворотні експерименти кристалізації антирозчинником виконували в ДМСО, оскільки розчинник давав різні тверді форми в залежності від використаного антирозчинника. З використанням дихлорметану або п-ксилену були виявлені ізоструктурні представники (1s і 1b) варіанта втілення 1, тоді як з використанням МТБЕ отримували аморфний залишок. Випаровування двох розчинів з гептаном і водою в якості антирозчинників, яке не давало преципітації після додавання антирозчинника, призводило до утворення олії. Після УПС спостерігали перетворення на варіант втілення 1a, і аморфні залишки ставали такими, що розпливаються.

Експерименти гарячої фільтрації

Експерименти кристалізації охолодженням з гарячою фільтрацією виконували з використанням наднасичених розчинів сполуки прикладу 1, приготованих за температури 50 °C у сумішах різних розчинників. Гарячі фільтровані розчини піддавали дії 48-годинного профілю охолодження. Флакони, в яких тверді речовини осаджували після температурного профілю, центрифугували й відділяли тверді речовини від рідини й аналізували за допомогою HT-XRPD (після сушіння у вакуумі). Якщо тверді речовини не осаджували, розчини випаровували у вакуумі й тверді речовини аналізували за допомогою HT-XRPD. Усі зразки піддавали експозиції за УПС (2 доби за 40 °C/70 % ВВ) і повторно аналізували за допомогою HT-XRPD. У половині експериментів гарячої фільтрації преципітація не відбувалася, і після випаровування розчинників відновлювалося недостатньо твердих речовин через слабку розчинність сполуки прикладу 1 у цих системах розчинників. У трьох експериментах був відновлений аморфний залишок, який після УПС кристалізувався у суміш представників варіанта втілення 1 (1s або 1a) і 3 (3e) або ставав таким, що розпливається. Варіант втілення 5 було виявлено в експерименті в ацетоні/хлороформі (50/50 об./об.). Цей варіант втілення виявився фізично нестабільним, оскільки після УПС спостерігали перетворення на варіант втілення 1a.

Експерименти термоциклювання

Суспензії масою приблизно 6 мг варіанта втілення 1s готували в 10 розчинниках за кімнатної температури. Суспензії циклювали за температури між 5 °C і 50 °C. Після завершення термоциклювання тверді речовини відділяли шляхом центрифугування й висушували в умовах навколишнього середовища й у вакуумі (5 мбар) перед аналізом за допомогою HT-XRPD. Після цього всі тверді речовини піддавали експозиції УПС протягом двох діб і знову аналізували за допомогою HT-XRPD. Експерименти термоциклювання як правило сприяють утворенню більш стабільної поліморфної форми. За виключенням експерименту, виконаного в циклогексаноні, усі флакони містили тверді речовини після визначення термічного профілю. Розчин циклогексанону повільно випаровували в помірному вакуумі. Представники варіантів втілення 1, 3 або їхні суміші виявляли переважно у вологих твердих речовинах. Після сушіння цих твердих речовин спостерігали перетворення на варіант втілення 1s. Варіанти втілення 3b і 3e отримували шляхом термоциклювання в 300 мкл циклогексанону в концентрації 51 мг/мл (3b) і в 400 мкл ізобутанолу в концентрації 37,3 мг/мл (3e). Варіант втілення 5 отримували шляхом термоциклювання в 800 мкл хлороформу в концентрації 18,6 мг/мл.

На Фіг. 3, 4 і 5 показано накладені картини HT-XRPD для варіантів втілення, перелічених у таблиці 2, а також тих, які згадані в описаних вище скринінгах.

Варіант втілення 1s відновлювався в більшості експериментів кристалізації. Він являє собою канальний гідрат, який має варіабельну кількість молекул води й/або інших розчинників, включених у залежності від умов навколишнього середовища. Спостерігали перетворення на варіант втілення 1a. Ця форма містила дещо більше води (1,3 молекул води). Після експозиції за температури 40 °C і ВВ 75 % протягом двох діб усі ізоструктурні представники варіанта втілення 1 перетворювалися на варіант втілення 1a. Зсуви деяких дифракційних піків на картинах XRPD для представників варіанта втілення 1 можуть бути спричинені різними молекулами розчинника або води, які були включені до кристалічної решітки. На Фіг. 4 показано накладені картини HT-XRPD для представників варіанта втілення 1. Дифрактограма 1s відповідає сполуці прикладу 1 як початкового матеріалу у формі

варіанта втілення 1s. Дифрактограма 1a відповідає варіанту втілення 1a, який отримали після експозиції за УПС декількох зразків варіанта втілення 1s. Дифрактограма 1b відповідає варіанту втілення 1b, який отримали в експерименті урівноваження розчинником за КТ в толуолі. Дифрактограма 1c відповідає варіанту втілення 1c, який отримали в експерименті кристалізації охолодженням в мкл-масштабі в етилацетаті/1,4-діоксані (50/50, об./об.). Дифрактограма 1c відповідає варіанту втілення 1d, який отримали в експерименті кристалізації охолодженням в мкл-масштабі в ацетонітрилі/хлороформі (50/50, об./об.). Дифрактограма 1e відповідає варіанту втілення 1e, який отримали в експерименті кристалізації з охолодженням у мкл-масштабі в етилацетаті/1,4-діоксані (50/50 об./об.). Дифрактограма 1f відповідає варіанту втілення 1f, який отримали в експерименті урівноваження розчинником за КТ у п-ксилолі. Дифрактограма 1g відповідає варіанту втілення 1g, який отримали в експерименті урівноваження розчинником за температури 50 °C в анізолі. Дифрактограма 1h відповідає варіанту втілення 1h, який отримали в експерименті кристалізації охолодженням в мкл-масштабі в п-ксилолі.

Дифрактограми для представників варіанта втілення 3 показані на Фіг. 5. Зсуви, які спостерігали на різних картинах HT-XRPD, найбільш вірогідно спричинені різними молекулами розчинника, включеними до кристалічної решітки. Варіант втілення 3 отримували шляхом нагрівання варіанта втілення 2 до температури 40 °C за 70 % ВВ протягом 4 діб. Варіанти втілення з 3b по 3e являли собою сольватовані форми, які місили нестехіометричну кількість розчинника, яка варіювала в залежності від розчинника, включеного до кристалічної структури (0,3-0,7 молекул). Суміші, що містили представників варіанта втілення 3, були нестабільними після експозиції за УПС і вони трансформувалися в деяких випадках у варіант втілення 1a або в суміші варіантів втілення 1a і 3e. Перетворення на варіант втілення 1a спричинене заміщенням молекул розчинника молекулами води після експозиції за високої відносної вологості й повторною кристалізацією до гідратованого варіанта втілення 1a.

Варіант втілення 9 отримували шляхом нагрівання варіанта втілення 2 до температури приблизно 200 °C з наступним охолодженням до температури 25 °C і також шляхом циклічної ДСК за температур 25-200-25-300 °C.

Варіант втілення 8 отримували шляхом нагрівання варіанта втілення 5 до температури приблизно 175 °C.

Варіанти втілення цього винаходу включають сполуку прикладу 1 у принаймні одній із форм 1s, 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 2, 3b, 3c, 3d, 3e, 5, 6, 7, 8, 9 і 10. Варіанти втілення цього винаходу включають сполуки за цим винаходом у формі фармацевтично прийнятних співкристалів.

Аналіз ферментативного інгібування

Матеріали

Субстрат (NH2-KGGEEEEYFELVKK-CO2), пептид внутрішнього стандарту (NH2-SWGAIETDKEYYTVKD-CO2) і пептид-продукт (лише для стандартної кривої) (NH2-KGGEEEEY-Pi-FELVKK-CO2) купували в AnaSpec (м. Фрімонт, штат Каліфорнія, США). JAK1-JH1JH2 (574–1154 з міткою His-GST і С-кінцевим сайтом розщеплення tev (ENLYFQ-G)), JAK3-JH1JH2 (512–1124 з міткою GST і С-кінцевим сайтом розщеплення tev (ENLYFQ-G)) і Tyk2-JH2JH1 (8H_tev_580-1182-C936A-C1142A з С-кінцевим сайтом розщеплення tev (ENLYFQ-G)) очищували за внутрішніми протоколами. JAK2-JH1JH2 (532–1132 з міткою GST і С-кінцевим сайтом розщеплення tev (ENLYFQ-G)) купували в Invitrogen. Воду й ацетонітрил (АЦН) класу PX/MC купували в HoneyWell, Burdick & Jackson (м. Маскігон, штат Массачусетс, США). Диметилсульфоксид 99,8 % (ДМСО) і трифтороцтову кислоту 99,5 % (ТФК) купували в EMD Chemical (м. Гіббстаун, штат Нью-Джерсі, США). Аденозинтрифосфат (АТФ), 4-морфолінопропансульфонову кислоту (МОПС), хлорид магнію ($MgCl_2$), етилендіамінтетраоцтову кислоту (ЕДТК), дитіотреїтол (ДТТ), мурашину кислоту > 95 % (МК) і твін-20 купували в Sigma (м. Сент-Луїс, штат Міссурі, США). 384-лункові поліпропіленові планшети, кат. № 781280, купували в Greiner (м. Монро, штат Північна Кароліна), картридж RapidFireTM A C4 колонка (Agilent Technologies, м. Санта-Клара, штат Каліфорнія).

Експерименти HTMS виконували в режимі позитивної іонізації на приладі RapidFire 300 (Agilent Technologies, м. Санта-Клара, штат Каліфорнія), поєднаному з системою ABSiex QTrap 4000 з джерелом іонізації електророзпиленням (RF-MS) (м. Конкорд, штат Онтаріо, Канада). Систему RapidFire використовували з 3 ізократичними помпами серії Agilent 1200 компанії Agilent Technologies (м. Санта-Клара, штат Каліфорнія) і однією перистальтичною помпою моделі ISM832C від Ismatec (м. Вертгайм, Німеччина). Уся система працювала з використанням програмного забезпечення RapidFire, яке мало інтерфейс з програмним забезпеченням Analyst для мас-спектрометра.

Протокол аналізу

Для кожної сполуки робили 11-точкові серії дозувань шляхом послідовного розведення 1:3 або 1:4 в ДМСО, причому точка 12 являла собою контроль ДМСО. Із планшетів для серійного розведення зразок переносили на 384-лунковий планшет для аналізу (№ 781280, Greiner, м. Монро, штат Північна Кароліна) з використанням Labcyte Echo (м. Саннівейл, штат Каліфорнія) або Biosero ATS (м. Сан-Дієго, штат Каліфорнія). Сполуки досліджували в двох повторностях. Для позитивних контролів

використовували колонку 12, а колонка 24 містила негативні контролі без додавання ферменту. В якості еталонної сполуки використовували сполуку з нашої внутрішньої колекції з інгібіторною активністю щодо ізоформ JAK. Кінцева концентрація ДМСО складала ≤ 0,25 % у реакції 20 µл. Умови аналізу для кожного з білків підсумовано в таблиці 3. Ферментативну реакцію ініціювали додаванням 10 мкл суміші 2-кратної концентрації ферменту й АТФ до 10 мкл 2-кратного розчину субстрату, приготованого в реакційному буфері (50 мМ МОПС pH 7,5, 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ ЕДТК, 2 мМ ДТТ, 0,002 % твін-20). Перед ініціацією реакції фермент Tyk2 попередньо інкубували з 2 мМ АТФ протягом 30 хв. Негайно після додавання ферменту до реакційної суміші планшет центрифугували за швидкості 1000 об./хв. протягом 1 хвилини й інкубували за температури 25 °C протягом 45 хвилин для JAK 3 і протягом 90 хвилин для JAK1, JAK2 і Tyk2. Реакцію гасили додаванням 20 µл 0,5 % ТФК, яка містила 0,15 µМ пептиду внутрішнього стандарту з використанням диспенсера реагенту Multidrop Combi (Thermo Scientific, м. Волтгем, штат Массачусетс). Зазвичай для стандартної кривої продукту використовували декілька лунок у колонці 24. Після гасіння планшет з аналізом центрифугували за швидкості 3000 об./хв. протягом 3 хвилин і герметизували проникною алюмінієвою фольгою (кат. № 06644-001, Agilent) з використанням PlateLoc (Agilent Technologies, м. Санта-Клара, штат Каліфорнія). Потім планшети переносили на RapidFire для МС-аналізу. Інгібування сполукою оцінювали за зниженням рівнів фосфорильованого продукту в лунках із зразком порівняно з ферментативною реакцією, яку не інгібували. Умови аналізу для вищезгаданих аналізів наведені в таблиці 3, а результати прикладів 1–209, досліджуваних у цих аналізах, наведені в таблиці 4.

Таблиця 3

Умови аналізу для ферментативних аналізів родини JAK*

Фермент	[p], нМ	[АТФ], µМ	[Субстрат], µМ	[ВС], нМ
JAK1-JH1JH2	8,0	12,5	200	100
JAK2-JH1JH2	7,0 або 3,6	30	40	100
JAK3-JH1JH2	2,0	150	40	100
Tyk2-JH1JH2	25 або 14,7	50	200	100

*Реакційний буфер: 50 мМ МОПС, pH 7,5 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ ЕДТК, 2 мМ ДТТ, 0,002 % твін-20; "IS" позначає пептид-внутрішній стандарт; "p" позначає фосфопептид (продукт); "Субстрат" означає пептид.

Метод високопродуктивної мас-спектрометрії

Аналіз зразка на RapidFire виконували з використанням рухомої фази A, яка мала склад вода/ТФК/МК (100:0,01:0,1 об./об./об.), рухомої фази B, яка мала склад АЦН/вода/ТФК/МК (80:20:0,01:0,1 об./об./об.). Використовували наступні робочі параметри: стан 1 (аспірувати), 250 мс; стан 2 (завантажити/промити), 3000 мс; стан 3 (елюювати), 4000 мс; стан 4 (повторно врівноважити), 1000 мс зі швидкістю потоку 1,25 мл/хв. Зразки аспірували безпосередньо з 384-лункового планшета для аналізу й доставляли на картридж для RF-MS (типу A) для екстракції з твердою фазою C4. Змивали небажаний компонент, наприклад, сіль, кофактор, детергент і великий білок, а аналіти (субстрат, продукт і ВС), що утрималися, спільно елюювали безпосередньо в систему ABSiex Qtrap 4000. Кількісне визначення пептиду (субстрат), фосфопептиду (продукт) і пептиду внутрішнього стандарту (ВС) виконували шляхом MRM з використанням переходів 562→136,0, 589,2→215,7 і 953,2→158,8 (або 974,2→158,8) відповідно.

Таблиця 4

Результати аналізів ферментативного інгібування

Приклад №	JAK1-JH2JH1, IC_{50} (нМ)	JAK2-JH1JH2, IC_{50} (нМ)	JAK3-JH1JH2, IC_{50} (нМ)	Tyk2-JH1JH2, IC_{50} (нМ)
Пр. 1	0,3	8,2	87,8	6,9
Пр. 2	0,2	1,0	33,9	1,5
Пр. 3	0,2	6,2	82,8	11,6
Пр. 4	0,1	6,6	96,2	2,2
Пр. 5	0,3	2,1	23,1	4,1
Пр. 6	0,0	4,3	49,4	0,4
Пр. 7	0,1	0,6	13,3	0,9
Пр. 8	0,1	0,5	12,9	0,7

Пр. 9	0,1	0,3	48,9	1,6
Пр. 10	0,1	1,4	28,2	1,1
Пр. 11	0,1	0,8	33,5	1,2
Пр. 12	0,1	9,2	99,4	1,4
Пр. 13	0,1	7,1	651,2	3,3
Пр. 14	0,1	1,8	43,7	2,8
Пр. 15	0,1	3,9	54,5	4,1
Пр. 16	0,1	1,2	37,7	3,7
Пр. 17А	0,1	1,2	65,8	1,4
Пр. 17В	0,5	4,5	102,0	2,9
Пр. 18	0,1	35,3	539,9	6,4
Пр. 19	0,1	2,4	31,8	4,4
Пр. 20	0,1	1,2	20,5	1,9
Пр. 21	0,1	1,3	55,1	3,5
Пр. 22	0,1	5,4	93,6	4,1
Пр. 23	0,1	1,4	38,1	3,5
Пр. 24	0,1	4,9	57,5	3,3
Пр. 25	0,1	4,7	77,9	5,3
Пр. 26	0,1	6,1	106,0	2,7
Пр. 27	0,1	2,9	36,9	7,2
Пр. 28	0,1	2,4	32,7	3,5
Пр. 29	0,1	7,3	67,2	3,8
Пр. 30	0,2	6,6	996,3	1,6
Пр. 31	0,2	5,5	120,9	3,7
Пр. 32	0,2	1,3	59,3	2,8
Пр. 33	0,2	2,3	38,0	3,8
Пр. 34	0,2	3,1	42,5	3,1
Пр. 35	0,2	3,6	106,6	4,5
Пр. 36	0,2	0,8	12,0	2,2
Пр. 37	0,2	4,6	38,8	4,3
Пр. 38	0,2	6,6	79,9	4,7
Пр. 39	0,2	5,3	142,3	10,0
Пр. 40	< 0,2	1,0	47,0	0,3
Пр. 41	< 0,2	0,4	19,9	0,6
Пр. 42	0,2	24,4	438,7	7,8
Пр. 43	0,2	5,1	87,4	5,7
Пр. 44	0,2	5,4	52,3	6,0
Пр. 45	0,2	6,1	182,7	12,2
Пр. 46	0,2	14,5	214,3	5,5
Пр. 47	0,2	2,3	38,9	5,1
Пр. 48	0,2	5,3	193,0	11,2
Пр. 49	0,2	43,5	249,2	4,2
Пр. 50	0,2	4,0	99,9	21,0
Пр. 51	0,2	3,2	126,7	5,8
Пр. 52	0,2	1,7	57,5	4,4
Пр. 53	0,2	3,2	61,8	9,0
Пр. 54	0,2	2,1	42,0	4,2
Пр. 55	0,2	2,9	59,6	4,7
Пр. 56	0,2	1,9	32,9	7,2
Пр. 57	0,2	5,6	69,5	3,4
Пр. 58	0,3	1,4	31,4	3,3
Пр. 59	0,3	6,7	121,9	7,2
Пр. 60	0,3	1,7	72,0	3,4
Пр. 61	0,3	25,7	219,1	6,3
Пр. 62	0,3	2,1	30,6	2,6
Пр. 63	0,3	2,2	57,3	19,1
Пр. 64	0,3	5,6	51,4	5,7
Пр. 65	0,3	7,0	81,5	11,7
Пр. 66	0,3	2,5	18,9	2,8

Пр. 67	0,3	12,3	121,0	3,8
Пр. 68	0,3	8,2	179,6	13,3
Пр. 69	0,3	4,1	111,1	15,6
Пр. 70	0,4	10,1	108,0	9,4
Пр. 71	0,2	3,4	54,2	3,3
Пр. 72	0,4	5,2	181,2	27,2
Пр. 73	0,4	19,9	199,0	6,3
Пр. 74	0,4	1,6	30,3	1,5
Пр. 75	0,4	3,4	62,3	9,2
Пр. 76	0,4	23,6	1213,9	16,8
Пр. 77	0,4	39,4	1914,7	22,3
Пр. 78	0,4	11,2	69,4	13,4
Пр. 79	0,4	10,6	223,4	13,3
Пр. 80	0,4	2,1	89,7	4,1
Пр. 81	0,4	3,7	117,1	6,0
Пр. 82	0,4	13,6	188,9	5,2
Пр. 83	0,4	4,1	30,0	9,4
Пр. 84	0,4	27,1	1117,9	10,4
Пр. 85	0,4	6,2	68,2	5,4
Пр. 86	0,4	14,0	2268,8	2,6
Пр. 87	< 0,4	27,7	274,0	10,3
Пр. 88	0,4	43,4	540,6	49,5
Пр. 89	0,4	3,4	60,6	18,0
Пр. 90	< 4,0	8,1	85,0	~ 2,4
Пр. 91	0,4	30,1	850,7	35,5
Пр. 92	0,4	11,7	874,4	33,6
Пр. 93	0,5	12,0	181,0	4,5
Пр. 94	0,5	20,5	263,5	12,1
Пр. 95	0,5	0,6	18,7	1,4
Пр. 96	0,5	33,8	459,9	49,6
Пр. 97	0,5	45,1	3882,4	26,9
Пр. 98	0,5	9,3	117,0	13,0
Пр. 99	0,5	30,9	275,7	29,2
Пр. 100	72,0	1930,2	> 6250,3	2279,8
Пр. 101	0,5	29,7	182,4	6,7
Пр. 102	0,5	11,5	201,0	7,4
Пр. 103	0,5	25,1	458,9	11,3
Пр. 104	0,5	17,5	298,5	12,6
Пр. 105	0,6	19,4	203,9	6,9
Пр. 106	0,6	14,3	149,0	11,2
Пр. 107	0,6	18,2	142,0	5,1
Пр. 108	0,6	3,8	32,9	7,1
Пр. 109	0,6	7,5	135,4	11,3
Пр. 110	0,6	29,0	416,2	17,4
Пр. 111	0,6	4,0	68,0	6,3
Пр. 112	0,6	3,6	161,0	40,8
Пр. 113	0,6	10,2	322,3	11,2
Пр. 114	0,6	4,8	102,2	12,7
Пр. 115	0,6	73,2	754,1	86,2
Пр. 116	0,6	86,7	1191,2	50,9
Пр. 117	0,6	15,0	272,9	17,3
Пр. 118	0,7	3,5	50,5	5,4
Пр. 119	0,7	8,8	117,1	15,7
Пр. 120	0,7	16,0	227,6	19,1
Пр. 121	0,7	11,4	431,0	44,3
Пр. 122	0,7	20,8	437,0	21,6
Пр. 123	0,7	8,6	145,9	11,6
Пр. 124	0,7	4,4	141,4	18,1
Пр. 125	0,7	27,1	622,3	14,9

Пр. 126	0,7	19,4	317,0	14,2
Пр. 127	0,7	69,4	787,6	12,8
Пр. 128	0,7	109,5	1088,4	64,4
Пр. 129	0,8	150,0	2694,6	10,7
Пр. 130	0,8	15,7	129,7	19,4
Пр. 131	0,8	5,6	100,3	10,5
Пр. 132	0,8	13,8	61,7	16,1
Пр. 133	0,8	9,4	154,0	19,8
Пр. 134	0,8	118,5	1289,7	91,2
Пр. 135	0,8	4,0	54,3	8,7
Пр. 136	0,9	6,0	65,9	19,1
Пр. 137	0,9	25,1	279,5	14,2
Пр. 138	0,9	18,9	195,0	18,7
Пр. 139	0,9	66,9	745,6	53,5
Пр. 140	0,9	4,5	56,8	14,9
Пр. 141	0,9	95,8	4070,1	66,7
Пр. 142	0,9	10,0	383,0	6,9
Пр. 143	0,9	38,5	1271,5	117,2
Пр. 144	1,0	43,1	376,1	16,2
Пр. 145	1,1	9,5	175,2	19,4
Пр. 146	1,1	18,0	319,0	11,3
Пр. 147	1,1	314,6	1974,2	87,9
Пр. 148	1,1	50,4	767,0	36,2
Пр. 149	1,1	54,4	925,6	13,9
Пр. 150	1,2	10,0	110,0	34,0
Пр. 151	1,4	10,6	103,3	37,1
Пр. 152	2,8	21,2	803,3	53,5
Пр. 153	3,7	43,1	512,5	42,7
Пр. 154	1,2	65,4	407,7	16,1
Пр. 155	1,3	48,5	367,5	20,1
Пр. 156	1,3	33,6	1324,6	2,9
Пр. 157	1,4	74,9	1109,9	39,5
Пр. 158	1,4	77,9	630,5	59,5
Пр. 159	1,6	57,0	1230,0	19,0
Пр. 160	1,5	87,1	1078,2	52,4
Пр. 161	1,6	20,0	260,0	20,0
Пр. 162	1,6	113,0	2265,2	81,7
Пр. 163	3,2	21,2	864,0	60,8
Пр. 164	1,6	125,0	2148,8	174,3
Пр. 165	1,7	121,5	2703,3	30,5
Пр. 166	1,8	17,0	143,6	37,3
Пр. 167	1,9	20,8	468,5	25,5
Пр. 168	2,0	34,2	1570,0	30,7
Пр. 169	2,0	30,7	5640,3	104,5
Пр. 170	1,5	80,9	> 12500,0	26,4
Пр. 171	2,0	33,9	210,9	18,8
Пр. 172	2,1	75,2	3059,9	53,5
Пр. 173	1,3	28,0	731,5	55,9
Пр. 174	2,2	57,2	604,2	55,2
Пр. 175	2,5	27,8	839,1	49,5
Пр. 176	2,6	156,9	3252,4	127,4
Пр. 177	2,7	160,8	2373,6	101,8
Пр. 178	3,1	60,0	1312,8	42,2
Пр. 179	1,4	20,9	640,9	30,0
Пр. 180	3,4	149,3	2294,0	129,4
Пр. 181	5,4	330,8	6300,9	159,1
Пр. 182	2,8	24,3	275,5	52,5
Пр. 183	4,3	52,9	644,6	118,3
Пр. 184	25,5	229,6	1229,7	318,6

Пр. 185	2,1	19,8	149,5	36,4
Пр. 186	3,7	82,2	4647,3	253,7
Пр. 187	1,3	24,6	179,9	60,0
Пр. 188	3,2	36,7	13,1	121,9
Пр. 189	3,4	42,3	16,6	181,8
Пр. 190	12,4	149,5	102,3	457,5
Пр. 191	1,3	57,3	1336,9	20,6
Пр. 192	1,0	69,0	1118,9	25,8
Пр. 193	0,2	10,1	69,5	5,3
Пр. 194	9,4	132,6	1462,2	72,5
Пр. 195	3,3	33,7	293,6	11,0
Пр. 196	3,4	41,4	659,5	41,8
Пр. 197	< 4,0	15,5	132,0	6,2
Пр. 198	< 4,0	2,1	24,4	1,2
Пр. 199	< 4,0	3,6	109,0	7,9
Пр. 200	< 4,0	< 3,5	13,7	12,5
Пр. 201	< 4,0	1,9	47,5	1,1
Пр. 202	5,0	50,9	1039,9	50,9
Пр. 203	8,5	152,0	4675,2	41,5
Пр. 204	6,7	13,1	427,0	10,7
Пр. 205	5,3	487,3	438,8	605,9
Пр. 206	5,6	210,0	881,0	158,0
Пр. 207	6,8	197,8	374,9	523,5
Пр. 208	7,6	442,0	536,0	714,0
Пр. 209	18,9	520,0	603,9	651,0

Клітинні аналізи

Клітинний аналіз IL-2 pSTAT5 (JAK1/JAK3)

Аналіз AlphaLISA (заснований на технології Alpha компанії PerkinElmer) виконували шляхом первинного висівання свіжорозморожених МКПК (Biological Specialty Corporation) на 384-лункові планшети в кількості 30 000 клітин на 4 мкл на лунку в HBSS (збалансований сольовий розчин Хенкса), який містив 0,1 % АБС (альбуміну бичачої сироватки) вільного від IgG (імуноглобуліну G) і протеаз (Jackson ImmunoResearch кат. № 001-000-161). Потім клітини обробляли сполуками по 2 мкл/лунку, розведеними в ДМСО у напівлогарифмічно титрованих концентраціях, причому найвища досліджувана концентрація складала 10 мкМ, а кінцева концентрація ДМСО - 0,5 %, протягом тридцяти хвилин за температури 37 °С. Після цього клітини стимулювали з використанням 2 мкл/лунку IL-2 (R&D Systems кат. № 202-IL-050) у концентрації 5 нг/мл протягом тридцяти хвилин за температури 37 °С. Клітинні реакції припиняли шляхом додавання 2 мкл/лунку буферу для лізису (PerkinElmer кат. № ALSU-PST5-A10K) з наступною інкубацією протягом п’яти хвилин за кімнатної температури. До клітин додавали 5 мкл/лунку акцепторного міксу (PerkinElmer кат. № ALSU-PST5-A10K) й інкубували в темряві протягом однієї години за кімнатної температури. Потім до клітин додавали 5 мкл/лунку донорського міксу (PerkinElmer кат. № ALSU-PST5-A10K) і їх інкубували в темряві протягом ночі за кімнатної температури. Нарешті, планшети зчитували на приладі EnVision компанії PerkinElmer для виявлення розділеного у часі флуоресцентного сигналу. Відсоток IL-2-залежного інгібування pSTAT5 визначали за досліджуваних концентрацій сполуки; і для кожної сполуки генерували дозову криву й розраховували IC_{50}. IC_{50} сполуки розраховували на основі нелінійної регресії, сигмоїдного аналізу "доза-відповідь" для напівлогарифмічної кривої титрації розведення концентрації сполуки в залежності від сигналу Alpha. Акронім "Alpha" означає гомогенний аналіз посиленої люмінесцентної наближеності; сигнал Alpha являє собою сигнал люмінесценції/флуоресценції.

Клітинний аналіз IFNα pSTAT4 (JAK1/TYK2)

Аналіз AlphaLISA (заснований на технології Alpha компанії PerkinElmer) виконували шляхом первинного висівання свіжорозморожених МКПК (Biological Specialty Corporation) на 384-лункові планшети в кількості 100 000 клітин на 6 мкл на лунку в DMEM (середовище Ігла, модифіковане за способом Дульбекко), що містило 10 % ФБС (фетальної бичачої сироватки) і 1000 М.О./мл пеніциліну, і 1000 мкг/мл стрептоміцину. Потім клітини обробляли сполуками по 2 мкл/лунку, розведеними в ДМСО у напівлогарифмічно титрованих концентраціях, причому найвища досліджувана концентрація складала 10 мкМ, а кінцева концентрація ДМСО - 0,5 %, протягом тридцяти хвилин за температури 37 °С. Після цього клітини стимулювали з використанням 2 мкл/лунку IFNα (PBL Assay Science кат. № 11101-2) у концентрації 4 нг/мл протягом тридцяти хвилин за температури 37 °С. Клітинні реакції припиняли шляхом додавання 2 мкл/лунку буферу для лізису (PerkinElmer кат. № ALSU-PST4-A10K) з

наступною інкубацією протягом п’яти хвилин за кімнатної температури. До клітин додавали 4 мкл/лунку акцепторного міксу (PerkinElmer кат. № ALSU-PST4-A10K) й інкубували в темряві протягом однієї години за кімнатної температури. Потім до клітин додавали 4 мкл/лунку донорського міксу (PerkinElmer кат. № ALSU-PST4-A10K) і їх інкубували в темряві протягом ночі за кімнатної температури. Нарешті, планшети зчитували на приладі EnVision компанії PerkinElmer для виявлення розділеного у часі флуоресцентного сигналу. Відсоток IFNα-залежного інгібування pSTAT4 визначали за досліджуваних концентрацій сполуки; і для кожної сполуки генерували дозову криву й розраховували IC_{50}. IC_{50} сполуки розраховували на основі нелінійної регресії, сигмоїдного аналізу "доза-відповідь" для напівлогарифмічної кривої титрації розведення концентрації сполуки в залежності від сигналу Alpha. Термін "Alpha" визначено в описі попереднього клітинного аналізу.

Клітинний аналіз GM-CSF pSTAT5 (JAK2/JAK2)

Аналіз AlphaLISA (заснований на технології Alpha компанії PerkinElmer) виконували шляхом первинного висівання свіжорозморожених МКПК (Biological Specialty Corporation) на 384-лункові планшети в кількості 30 000 клітин на 4 мкл на лунку в HBSS, який мстив 0,1 % АБС, вільного від IgG і протеаз (Jackson ImmunoResearch кат. № 001-000-161). Потім клітини обробляли сполуками по 2 мкл/лунку, розведеними в ДМСО у напівлогарифмічно титрованих концентраціях, причому найвища досліджувана концентрація складала 10 мкМ, а кінцева концентрація ДМСО - 0,5 %, протягом тридцяти хвилин за температури 37 °С. Після цього клітини стимулювали з використанням 2 мкл/лунку GM-CSF (R&D Systems кат. № 215-GM-050) у концентрації 11 пг/мл протягом п'ятнадцяти хвилин за температури 37 °С. Клітинні реакції припиняли шляхом додавання 2 мкл/лунку буферу для лізису (PerkinElmer кат. № ALSU-PST5-A10K) з наступною інкубацією протягом п’яти хвилин за кімнатної температури. До клітин додавали 5 мкл/лунку акцепторного міксу (PerkinElmer кат. № ALSU-PST5-A10K) й інкубували в темряві протягом однієї години за кімнатної температури. Потім до клітин додавали 5 мкл/лунку донорського міксу (PerkinElmer кат. № ALSU-PST5-A10K) і їх інкубували в темряві протягом ночі за кімнатної температури. Нарешті, планшети зчитували на приладі EnVision компанії PerkinElmer для виявлення розділеного у часі флуоресцентного сигналу. Відсоток GM-CSF-залежного інгібування pSTAT5 визначали за досліджуваних концентрацій сполуки; і для кожної сполуки генерували дозову криву й розраховували IC_{50}. IC_{50} сполуки розраховували на основі нелінійної регресії, сигмоїдного аналізу "доза-відповідь" для напівлогарифмічної кривої титрації розведення концентрації сполуки в залежності від сигналу Alpha. Термін "Alpha" визначено в описі клітинного аналізу IL-2 pSTAT5 (JAK1/JAK3). У цьому клітинному аналізі було протестовано приклади 1–5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 і 85, і результати наведено в таблиці 5.

Таблиця 5

Дані клітинного аналізу

Досліджувана сполука	IL-2 pSTAT5 (JAK1/JAK3) IC_{50} (нМ)	IFNα pSTAT4 (JAK1/TYK2) IC_{50} (нМ)	GM-CSF pSTAT5 (JAK2/JAK2) IC_{50} (нМ)
Пр. 1	21,6	59,5	83,9
Пр. 2	9,0	20,8	61,0
Пр. 3	6,4	10,1	21,9
Пр. 4	35,5	64,7	119,4
Пр. 5	6,4	38,1	28,9
Пр. 10	6,7	39,4	25,1
Пр. 22	9,7	38,5	67,3
Пр. 34	20,6	42,8	33,8
Пр. 38	11,2	35,9	26,9
Пр. 55	16,8	40,4	44,6
Пр. 74	49,1	96,5	201,5
Пр. 85	13,9	81,4	75,4

Приклади 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 і 85 були випробувані в аналізах розчинності й проникності. Результати аналізу на розчинність представлені в таблиці 6, яка називається "Дані аналізу на розчинність", а результати аналізу на проникність представлені в таблиці 7, яка називається "Дані проникності MDCK-MDR1". Ці аналізи на розчинність і проникність описані нижче під заголовками "Аналізи на розчинність" і "Аналізи на проникність" відповідно.

Аналізи на розчинність

Розчинність вимірювали в наступних середовищах розчинності: модельна шлункова (34,2 мМ хлориду натрію і 100 мМ хлористоводневої кислоти) або модельна кишкова рідини (стан натщесерце [pH 6,5]: 3 мМ таурохолату натрію, 0,75 мМ лецитину, 28,4 мМ моноосновного фосфату натрію, 8,7 мМ

гідрохлориду натрію і 105,9 мМ хлориду натрію). Досліджувані сполуки розчиняли в ДМСО у концентрації 10 мМ. Досліджувані сполуки розливали (20 мкл) у планшети Nunc 1-mL-96-Deep-Well-PP і ДМСО випаровували за допомогою видування азотом з TurboVap 96 протягом 6 годин або до отримання сухого залишку. Потім до лунки, що містила суху тверду речовину, додавали 400 мкл середовища розчинності. На блок лункового планшета щільно надівали кришку для лунок з отворами й зразки енергійно перемішували протягом 2–5 діб за температури навколишнього середовища. Після періоду інкубації зразки фільтрували через фільтрувальний планшет AcroPrep 1-mL-96-Filter в новий планшет 2-mL-96-Deep-Well-PP і супернатанти кількісно визначали за допомогою УФ-РХВТ з використанням 3-точкового калібрування в діапазоні 0,004–0,55 мМ. Розчинність кожної сполуки розраховували за наступним рівнянням:

$$\text{Розчинність} = \frac{\text{Площапікузразка}}{\text{Середнійкоефіцієнтвідповідізстандартів}}.$$

Значення розчинності знаходилися в діапазоні 4-400 мкМ. Значення поза межами цього діапазону позначали або як "< 4 мкМ", або як "> 400 мкМ". Розчинності виражали в тому випадку, коли досліджувана сполука була достатньо стабільною для завершення визначення відповідної розчинності.

Таблиця 6

Дані аналізу на розчинність

Досліджувана сполука	Розчинність у ІШР (мкМ)	Розчинність у ІКР (мкМ)
A	> 400	> 400
B	> 400	75
C	> 400	> 400
Пр. 1	> 400	387
Пр. 2	> 400	> 400
Пр. 3	> 400	> 400
Пр. 4	> 400	> 400
Пр. 5	> 400	198
Пр. 10	> 400	> 400
Пр. 22	> 400	81
Пр. 34	> 400	> 400
Пр. 38	> 400	> 400
Пр. 55	> 400	359
Пр. 74	> 400	> 400
Пр. 85	> 400	> 400

Аналізи на проникність

Проникність вимірювали відповідно до протоколу Cyprotex з використанням клітинної лінії MDCK-MDR1, отриманої з NIH (м. Роквіль, штат Меріленд, США). Клітини між пасажами з номерами 6-30 засівали на планшет Multiscreen plate™ (Millipore) із щільністю клітин 3,4 x 10^5 клітин/$см^2$ і культивували протягом трьох діб перед проведенням досліджень проникності. У цьому аналізі клітини утворюють зв'язаний пласт одноклітинного шару, який заповнює площу поверхні чашки для культивування, також відомий як конфлюентний моношар, і на четверту добу до апікального боку мембрани додавали досліджувану сполуку й відслідковували транспорт сполуки вздовж цього моношару протягом 60 хв.

У простому і загальному наближенні терміни "A" і "B", які часто використовуються в цих аналізах, означають апікальний ("A") бік, або компартмент, структури, який являє собою такий бік структури, який контактує з просвітом або зовнішнім оточенням, тоді як базолатеральний ("B") бік, або компартмент, являє собою такий бік або компартмент цієї структури, який зазвичай контактує із внутрішнім оточенням, включаючи протилежний бік. Наприклад, якщо така структура являє собою ілюстративно клітину кишкового епітелію, апікальний бік такої клітини кишечнику буде боком клітини, який контактує з просвітом кишечнику, тоді як базолатеральний бік буде боком, який контактує з кров'ю.

Досліджувані сполуки розчиняли в ДМСО у концентрації 10 мМ. Розчини дозування готували шляхом розведення досліджуваної сполуки буфером для аналізу (збалансований сольовий розчин Хенкса), pH 7,4, у кінцевій концентрації 5 мкМ. Для оцінки апікально-базолатеральної ("A-B") проникності буфер видаляли з апікального компартмента й заміщували розчином дозування досліджуваної сполуки із вмістом інгібітора глікопротеїну проникності ("PgP", "P-gP", "Pgp" або "P-gp")

елакридару (2 мкМ) або без нього. Для оцінки базолатерально-апікальної («B-A») проникності буфер видаляли з допоміжного планшету й заміщували розчином дозування досліджуваної сполуки. Інкубування проводили в двох повторностях за температури 37 °C в атмосфері з 5 % CO_2 з відносною вологістю 95 %. У кожний аналіз включали еталонні маркери пропранолол (висока проникність) і празозин (субстрат PgP). Після інкубування протягом 60 хвилин апікальні й базолатеральні зразки розводили й кількісно визначали досліджувані сполуки за допомогою РХ/МС/МС з використанням 8-точкового калібрування в діапазоні від 0,0039 до 3 мкМ з відповідним розведенням зразків (коефіцієнт розведення приймача = 1; коефіцієнт розведення донора і C_0 = 10). Коефіцієнт проникності (P_{app}) для кожної сполуки розраховували за наступним рівнянням: $P_{app} = (dQ/dt)/(C_0 \times S)$, де dQ/dt являє собою швидкість проникнення лікарського засобу через клітини, C_0 являє собою концентрацію в компартменті-донорі в нульовий момент часу, і S являє собою площу клітинного моношару.

Відсоток відновлення вимірювали для всіх умов інгібування. Ці вимірювання не виявили неприйнятного зв'язування сполука/планшет або накопичення сполуки в клітинному моношарі.

У другій і третій колонках в таблиці 7 показані значення $P_{app(A-B)}$ для апікально-базолатерального транспорту сполуки без вмісту (друга колонка) і із вмістом інгібітора P-gp (третя колонка, позначено як $P^e_{app(A-B)}$), який являв собою елакридар. $P_{app(A-B)}$ дає оцінку ступеню проникнення через клітини в цьому аналізі, що передбачає моделювання трансклітинного транспорту через клітини, які експресують Pgp, наприклад, клітини шлунково-кишкового тракту, які експресують Pgp. Значення $P^e_{app(A-B)}$ ($P_{app(A-B)}$ у присутності інгібітора P-gp), наведені в колонці 3, визначали для підтвердження ролі P-gp у витоку сполуки. У четвертій колонці таблиці 7 наведено значення $P_{app(B-A)}$ для базолатерально-апікального транспорту сполуки. Співвідношення витоку досліджуваних сполук позначені в п’ятій колонці таблиці 7 як $P_{app(B-A)}/P_{app(A-B)}$ з використанням значень відповідних коефіцієнтів проникності з четвертої і другої колонок у цій самій таблиці. Співвідношення витоку (п’ята колонка, таблиця 7) завжди перевищують 2 для сполук (A) - (C) а також для сполук прикладів 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 і 85, що свідчить про те, що виток сполуки має місце для всіх цих сполук.

Значення $P_{app(A-B)}$ у колонці 2 зазвичай є низькими й порівняними для еталонних сполук (A) - (C) і також для сполук прикладів 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 і 85. Ці низькі значення свідчать про низьку проникність для всіх таких сполук, що спричинено ефектами P-gp, оскільки всі такі сполуки є субстратами P-gp, про що свідчать значення, представлені в колонці 5, які перевищують 2. Щоб сполуку можна було охарактеризувати як таку, яка має низьку проникність, значення, наведені в третій і четвертій колонках для $P^e_{app(A-B)}$ і $P_{app(B-A)}$ відповідно, повинні бути низькими. Однак, ці дані показують, що значення $P_{app(B-A)}$ для сполук (A) - (C) перевищують відповідні значення сполук прикладів 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 і 85.

Цілісність кожного моношару відслідковували шляхом випробування проникнення люциферу жовтого за допомогою флуорометричного аналізу. Це випробовування засвідчило, що клітини в цьому аналізі підтримували задовільний конфлюентний моношар.

Таблиця 7

Дані проникності MDCK-MDR1

Досліджувана сполука**	MDCK-MDR1 $P_{app(A-B)}$ (10^{-6} см/сек.) @ 5 (мкМ)	MDCK-MDR1 $P^e_{app(A-B)}$ (10^{-6} см/сек.) @ 5 (мкМ)	MDCK-MDR1 $P_{app(B-A)}$ (10^{-6} см/сек.) @ 5 (мкМ)	$P_{app(B-A)}$ / $P_{app(A-B)}$
A	1,3	22	55,3	43
B	0,4	1,7	23,5	59
C	0,5	2,5	23,1	46
Пр. 1	< 0,5, 0,4	< 0,5, 1,1	0,9, 1,1	> 1,9, 3,3
Пр. 2*	1,1	1,6	4,8	4,4
Пр. 3	< 0,4, < 0,5	2,3, 1,6	17, 16	> 41, > 33
Пр. 4	0,1	0,5	1,3	8,7
Пр. 5	< 0,4, < 0,5	0,7, 0,5	1,8, 2,1	> 4,8, > 4,5
Пр. 10	< 0,3, < 0,3	0,9, 1,1	2,5, 2,6	> 8,4, > 8,7
Пр. 22	< 0,4	1,2	3,6	> 9
Пр. 34	0,1	0,5	1,7	11,5
Пр. 38	< 0,4	0,6	1,8	> 4,2
Пр. 55	< 0,4	1,1	7,1	> 16,9
Пр. 74	< 0,4	0,8	1,1	> 2,9
Пр. 85	< 0,5	0,6	1,1	> 2,2

*Виміри початкової концентрації показали, що вона складала > 7 мкМ для умов "від A до B",

Таблиця 7

Дані проникності MDCK-MDR1

Досліджувана сполука**	MDCK-MDR1 $P_{app(A-B)}$ (10^{-6} см/сек.) @ 5 (мкМ)	MDCK-MDR1 $P^{e}_{app(A-B)}$ (10^{-6} см/сек.) @ 5 (мкМ)	MDCK-MDR1 $P_{app(B-A)}$ (10^{-6} см/сек.) @ 5 (мкМ)	$P_{app(B-A)}$ / $P_{app(A-B)}$

"від A до B (з елакридаром)" і "від B до A".

** Якщо не зазначено інше, сполуки (A) - (C) і приклади 1 5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 і 85 досліджували в концентрації 5 мкМ. Для даних, показаних у комірках з двома значеннями даних, сполуки досліджували двічі.

Дослідження in vivo

Пероральне дозування - протокол 1

Трьом самицям мишей C57BL/6 орально не натщесерце вводили досліджувану сполуку в дозі 25 мг/кг перорально у вигляді розчину в 20 % гідроксипропіл-бета-циклодекстрині (ГПβЦД) у дозовому об'ємі 5 мл/кг. Зразки крові відбирали через 0,5, 2 і 4 год після введення дози з використанням ретроорбітальної кровотечі або венопункції і взяття крові з дорсальної плеснової вени. Зразки крові збирали в пробірки, які містили антикоагулянт (гепарин-Na), і розміщували їх на вологій кризі. Фракції плазми розділяли шляхом центрифугування й заморожували за температури -20 °C на період до 4 год. і за температури -80 °C після 4 год., якщо не аналізували відразу після відбору зразка. Зразки товстої кишки відбирали через 4 год після введення дози. Відрізали зразок 4-6 см товстої кишки від початку сліпої кишки, обрізок розкривали вздовж поздовжньої осі й видаляли тверді речовини шляхом сполоскування 2 мл фізіологічного розчину. Товсту кишку додатково промивали, розміщуючи у 5 мл фізіологічного розчину й струшуючи протягом 5 секунд. Потім зразок товстої кишки струшували для висушування, зважували й гомогенізували як 1 частину тканини (г) на 4 частин води класу РХВТ (мл). Концентрації сполуки в плазмі й гомогенаті товстої кишки визначали з використанням кваліфікованого способу рідинної хроматографії - потрійної квадрупольної мас-спектрометрії (РХ-МС/МС). Цей протокол використовували для оцінювання наступних досліджуваних сполук: сполуки (B) і (C) і приклади 10 і 74.

Пероральне дозування - протокол 2

Трьом самицям мишей C57BL/6 орально не натщесерце вводили досліджувану сполуку в дозі 25 мг/кг перорально у вигляді розчину в 20 % ГПβЦД у дозовому об'ємі 5 мл/кг. Зразки крові відбирали через 0,5, 2 і 4 год. після введення дози з використанням ретроорбітальної кровотечі або взяття крові з дорсальної плеснової вени. Зразки крові збирали в пробірки, які містили антикоагулянт (гепарин-Na), і розміщували їх на вологій кризі. Фракції плазми розділяли шляхом центрифугування й заморожували за температури -20 °C на період до 4 год. і за температури -80 °C після 4 год., якщо не аналізували відразу після відбору зразка. Зразки товстої кишки відбирали через 4 год після введення дози. Відрізали 4 см зразок товстої кишки на 2 см нижче сліпої кишки, обрізок розкривали вздовж поздовжньої осі й видаляли тверді речовини шляхом сполоскування 2 мл фізіологічного розчину. Товсту кишку додатково промивали, розміщуючи у 5 мл фізіологічного розчину й струшуючи протягом 5 секунд. Потім зразок товстої кишки струшували для висушування, зважували й гомогенізували як 1 частину тканини (г) на 4 частин води класу РХВТ (мл). Концентрації сполуки в плазмі й гомогенаті товстої кишки визначали з використанням кваліфікованого способу рідинної хроматографії - потрійної квадрупольної мас-спектрометрії (РХ-МС/МС). Цей протокол використовували для оцінювання наступних досліджуваних сполук: сполука (A) й приклади 1-5, 22, 34, 38, 55 і 85.

ВТК-дозування - протокол 3

Група внутрішньотовстокишкового (ВТК) дозування: Після анестезії ізофураном шляхом інгаляції трьом самицям мишей C57BL/6 натщесерце вводили сполуку всередину товстої кишки через невеликий надріз абдомінальної стінки з використанням шприца й голки в дозі 5 мг/кг у вигляді розчину в 20 % ГПβЦД у дозовому об'ємі 1 мл/кг. Зразки крові відбирали через 0,5, 2 і 4 год. після введення дози з використанням ретроорбітальної кровотечі. Зразки крові збирали в пробірки, які містили антикоагулянт (гепарин-Na), і розміщували їх на вологій кризі. Фракції плазми розділяли шляхом центрифугування й заморожували за температури -20 °C на період до 4 год. і за температури -80 °C після 4 год., якщо не аналізували відразу після відбору зразка. Зразки товстої кишки відбирали через 4 год. після введення дози. Відрізали 4 см зразок товстої кишки на 2 см нижче сліпої кишки, обрізок розкривали вздовж поздовжньої осі й видаляли тверді речовини шляхом сполоскування 2 мл фізіологічного розчину. Товсту кишку додатково промивали, розміщуючи у 5 мл фізіологічного розчину й струшуючи протягом 5 секунд. Потім зразок товстої кишки струшували для висушування, зважували й гомогенізували як 1 частину тканини (г) на 4 частин води класу РХВТ (мл). Концентрації сполуки в плазмі й гомогенаті товстої кишки визначали з використанням кваліфікованого способу рідинної

хроматографії - потрійної квадрупольної мас-спектрометрії (РХ-МС/МС). Цей протокол використовували для оцінювання ВТК-дозування наступних досліджуваних сполук: приклади 1, 3 та 4.

Сполуки прикладів 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 і 85 додатково характеризували за фізико-хімічними властивостями, наведеними в таблиці 8. Значення cLogP і tPSA розраховували з використанням ChemBioDraw Ultra 14.0, де P являє собою коефіцієнт розподілу н-октанол - вода. Топологічну площу полярної поверхні молекули (tPSA) розраховували як суму поверхонь для всіх полярних атомів, переважно кисню й азоту, також включаючи приєднані до них водні.

Таблиця 8

Деякі фізико-хімічні властивості сполук Пр. 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 і 85

Сполука	cLog P	tPSA	Кількість донорів Н-зв'язку	Кількість акцепторів Н-зв'язку	Кількість обертових зв'язків
Пр. 1	0,94	113,11	3	5	6
Пр. 2	2,31	88,17	2	4	3
Пр. 3	1,58	92,88	2	4	6
Пр. 4	0,54	116,67	2	5	6
Пр. 5	0,24	102,11	2	5	5
Пр. 10	0,86	102,11	2	5	6
Пр. 22	1,25	116,67	2	5	6
Пр. 34	1,13	113,11	3	5	6
Пр. 38	1,14	108,48	2	5	5
Пр. 55	1,35	116,67	2	5	6
Пр. 74	1,50	117,27	3	5	5
Пр. 85	0,57	113,11	3	5	6

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> JANSSEN PHARMACEUTICA NV

<120> МАЛІ МОЛЕКУЛИ-ІНГІБІТОРИ КІНАЗ РОДИНИ JAK

<130> PRD3441WOPCT

<140> PCT/US2017/066754
<141> 15.12.2017

<150> 62/596,636
<151> 8.12.2017

<150> 62/592,747
<151> 30.11.2017

<150> 62/435,639
<151> 16.12.2016

<160> 4

<170> PatentIn, версія 3.5

<210> 1
<211> 14
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /note=«Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид»

<400> 1
Lys Gly Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Lys Lys
1 5 10

<210> 2
<211> 16
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /note=«Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид»

<400> 2
Ser Trp Gly Ala Ile Glu Thr Asp Lys Glu Tyr Tyr Thr Val Lys Asp
1 5 10 15

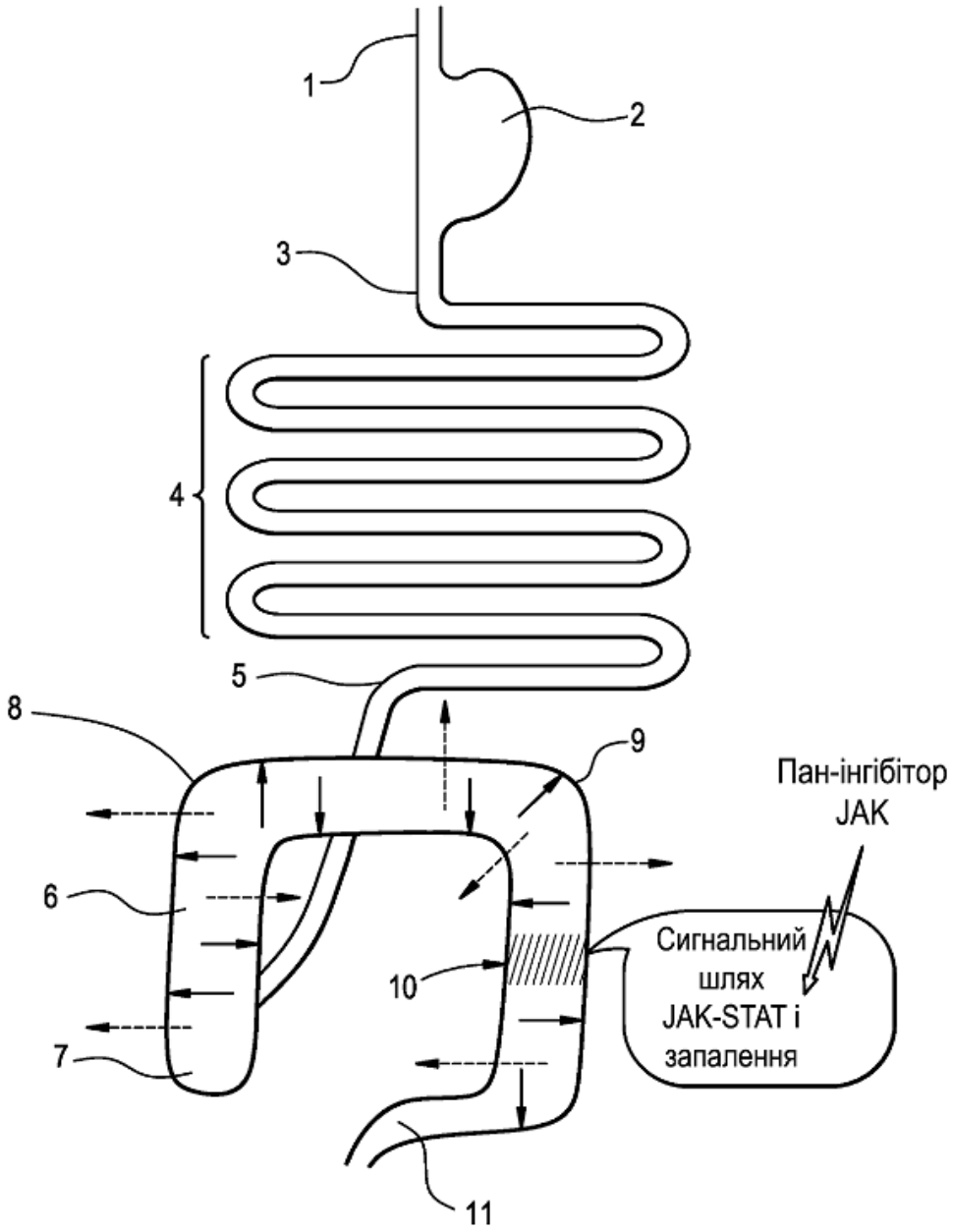
<210> 3
<211> 14
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /note=«Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид»

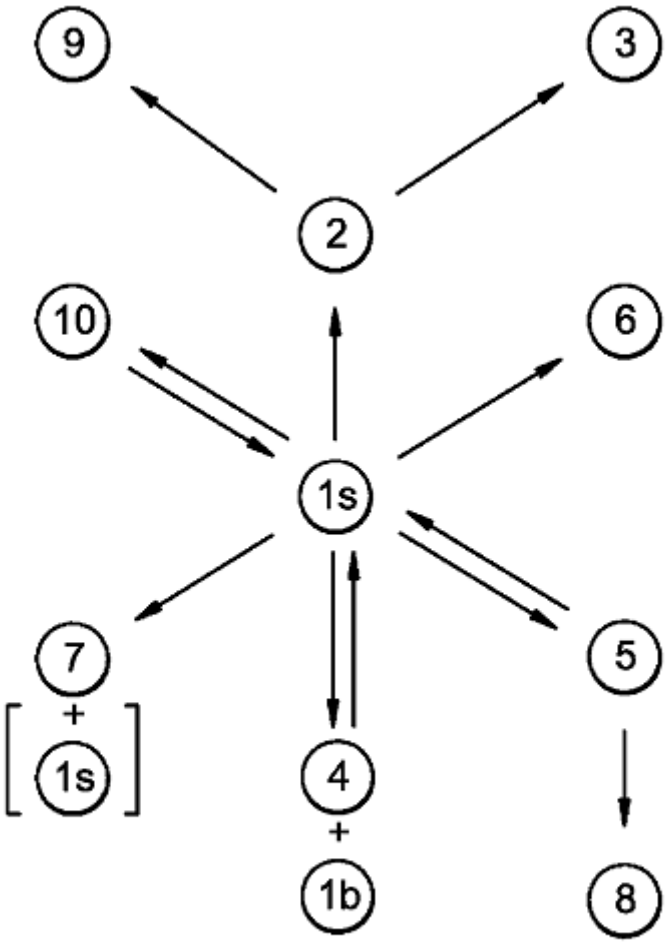
<400> 3
Lys Gly Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Lys Lys
1 5 10

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> Вірус гравіювання тютюну

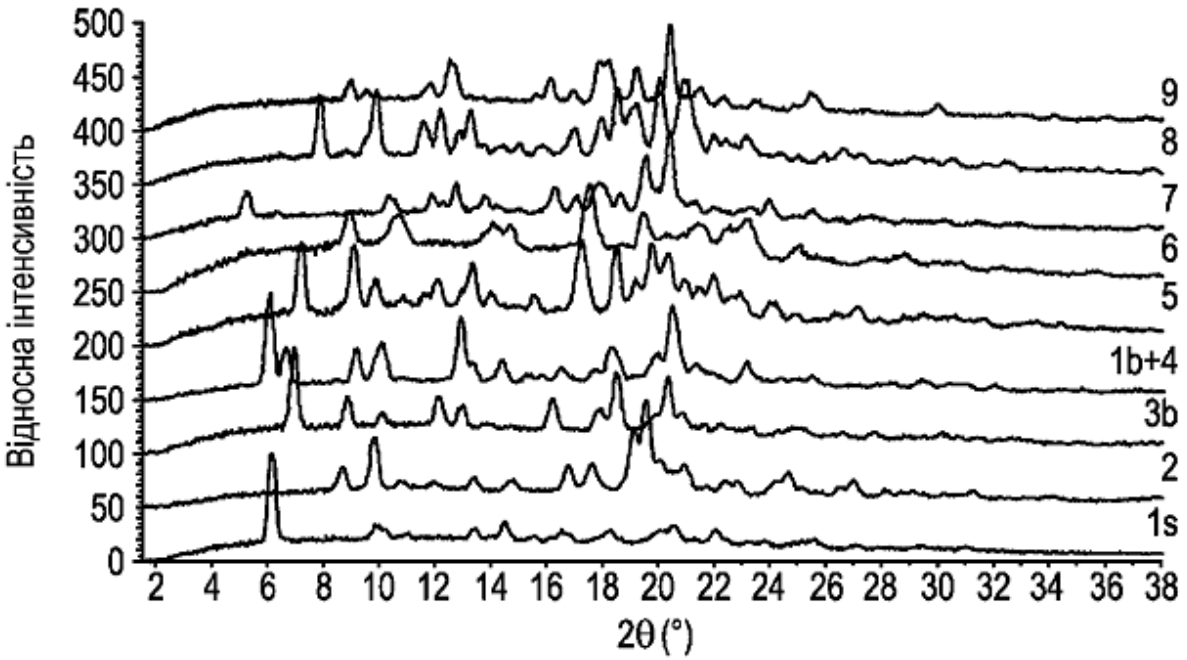
<400> 4
Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
1 5


1
2
3
4
5
8
9
Пан-інгібітор
JAK
6
10
Сигнальний
шлях
JAK-STAT і
запалення
7
11

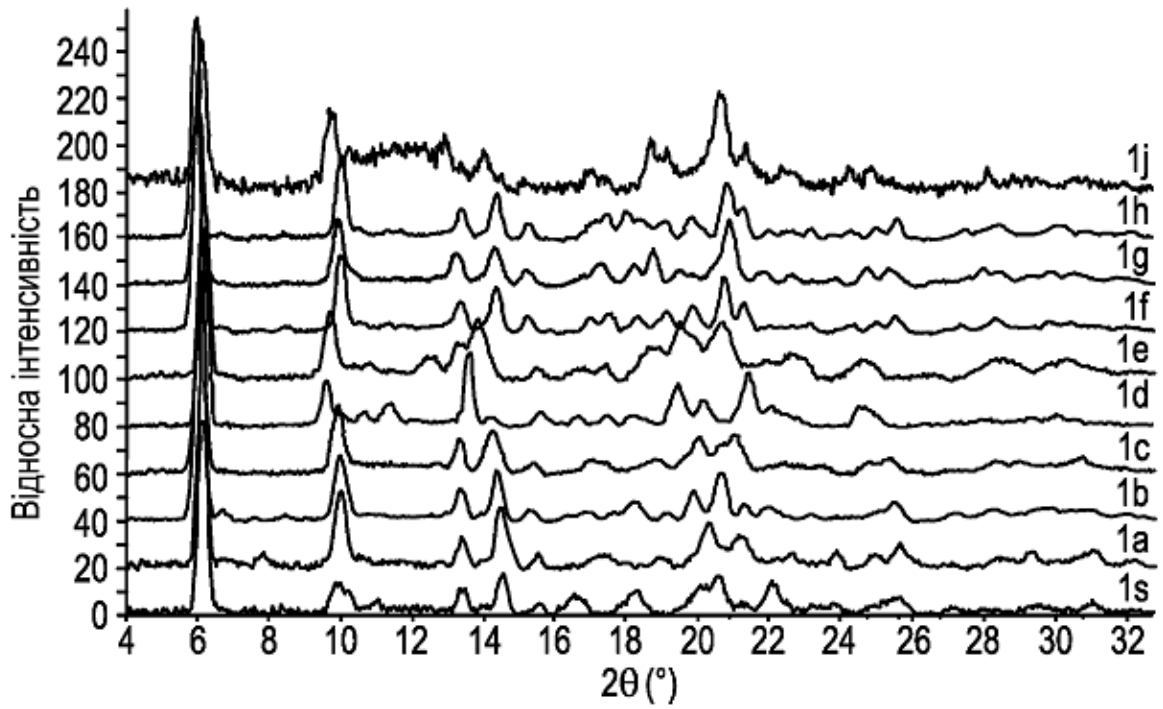
Фіг. 1



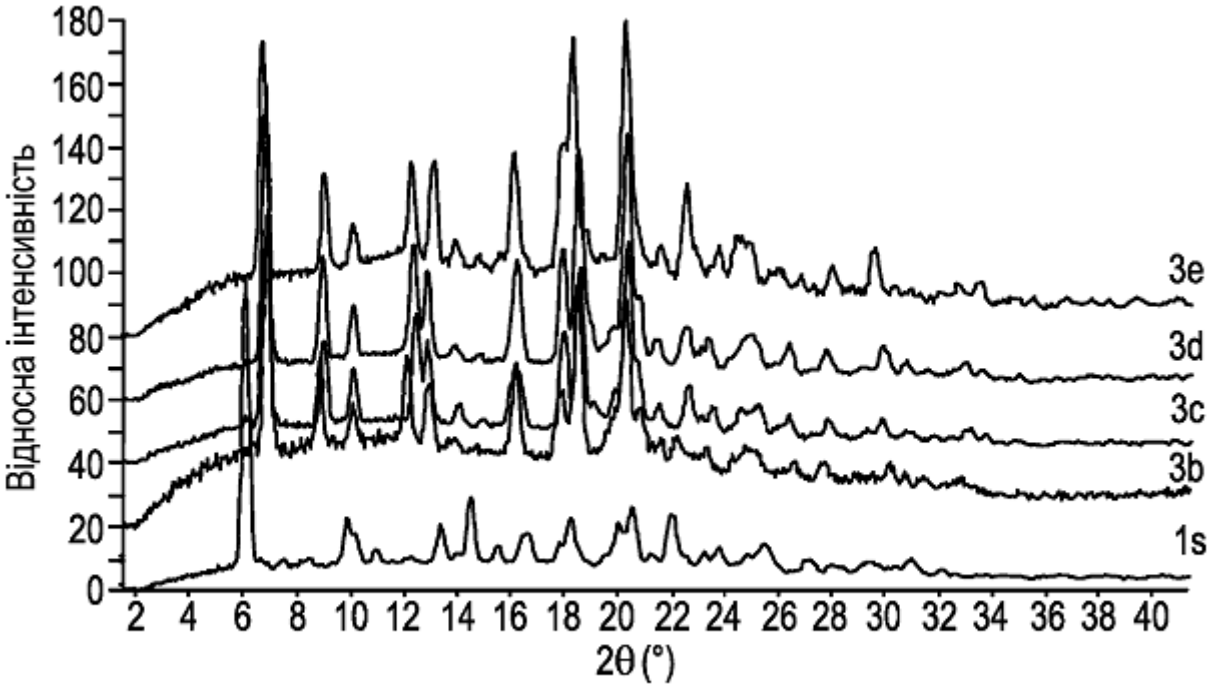
Фіг. 2


Відносна інтенсивність
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38
2θ (°)
9
8
7
6
5
1b+4
3b
2
1s

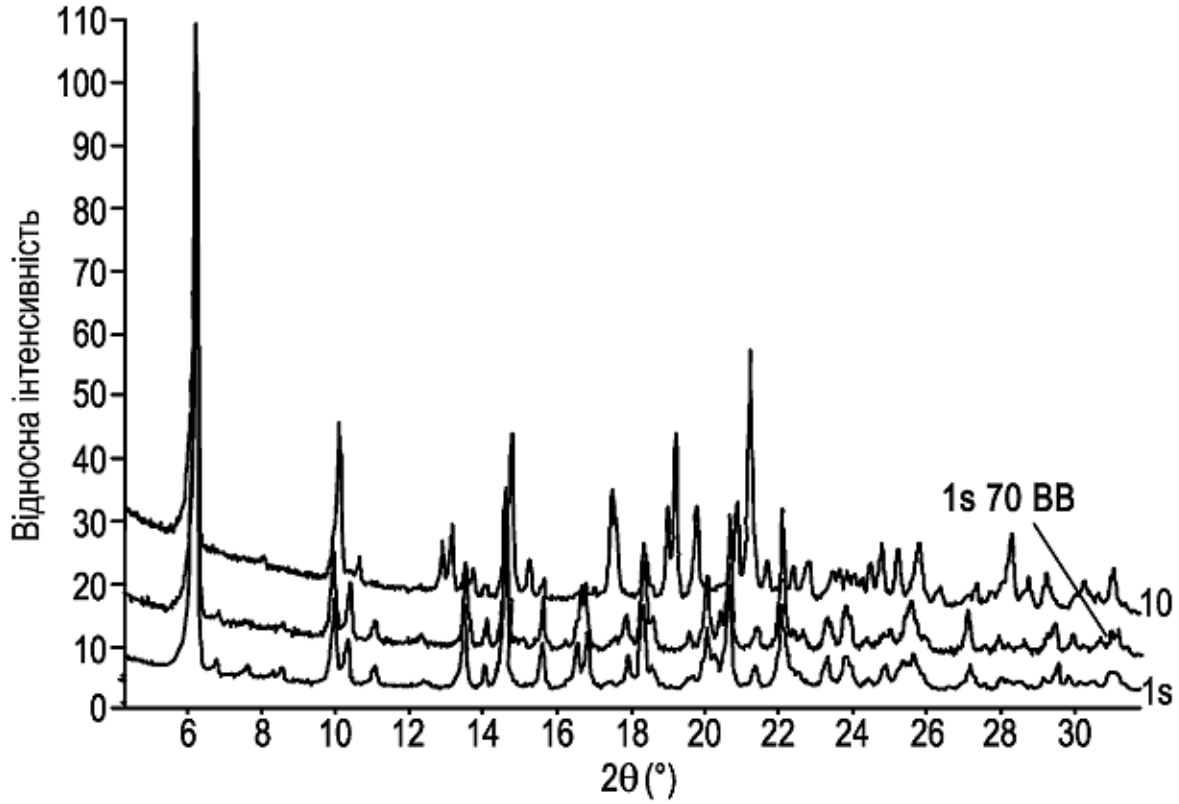
Фіг. 3


Відносна інтенсивність
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32
2θ (°)
1j
1h
1g
1f
1e
1d
1c
1b
1a
1s

Фіг. 4


Відносна інтенсивність
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40
2θ (°)
3e
3d
3c
3b
1s

Фіг. 5


Відносна інтенсивність
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30
2θ (°)
1s 70 ВВ
10
1s

Фіг. 6