



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122868** (13) **C2**

(51) МПК (2021.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2017 07527**
(22) Дата подання заявки: **17.12.2015**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **14.01.2021**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/093,929, 62/110,998, 62/142,077**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **18.12.2014, 02.02.2015, 02.04.2015**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.09.2017, Бюл.№ 18**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **13.01.2021, Бюл.№ 2**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/EP2015/080119, 17.12.2015**

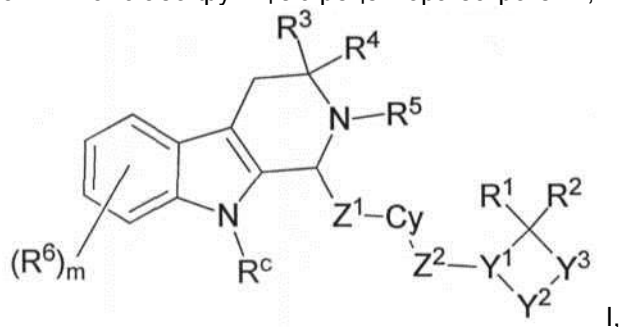
(72) Винахідник(и):
**Гудакр Саймон Чарльз (GB),
Лабаді Шарада (US),
Лян Цзюнь (US),
Ортвайн Даніель Фред (US),
Рей Ніколас Чарльз (GB),
Ван Сяоцзін (US),
Збіг Джейсон (US),
Чжан Біжун (US),
Лай Томмі (CN),
Ляо Цзянпен (CN),
Лю Чжіго (CN),
Вай Джон (CN),
Ван Тао (CN)**
(73) Володілець (володільці):
**Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ,
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel,
Switzerland (CH)**
(74) Представник:
**Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр.
№36**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
**WO 2010138758 A1, 02.12.2010
WO 2010138695 A1, 02.12.2010
WO 2008127715 A1, 23.10.2008
WO 2010138706 A1, 02.12.2010
WO 2013090836 A1, 20.06.2013**

(54) ТЕТРАГІДРОПІРИДО[3,4-В]ІНДОЛОВІ МОДУЛЯТОРИ ЕСТРОГЕНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

UA 122868 C2

(57) Реферат:

В даному документі описані сполуки тетрагідропіrido[3,4-b]індол-1-ілу з модулюючою активністю або функцією рецептора естрогенів, які мають структуру формули I:



а також їх стереоізомери, таутомери або фармацевтично прийнятні солі, і з замісниками та структурними особливостями, описаними в даному документі. Також описані фармацевтичні композиції і лікарські препарати, які включають сполуки формули I, а також способи застосування таких модуляторів естрогенових рецепторів окремо і в поєднанні з іншими терапевтичними агентами для лікування захворювань або станів, опосередкованих або залежних від естрогенових рецепторів.

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Ця основна заявка, яка подана відповідно до 37 CFR §1.53(b) (від англ. Code of Federal Regulations - зведення федеральних законоположень), витребує пріоритет відповідно до 35 USC § 119 (e) (від англ. United States Code - Кодекс законів США) попередньої заявки США із серійним номером 62/093929, поданої 18 грудня 2014 року, попередньої заявки США із серійним номером 62/11099, поданої 2 лютого 2015 року, і попередньої заявки США із серійним номером 62/142077, поданої 2 квітня 2015 року, які включені шляхом посилання в повному об'ємі.

ОБЛАСТЬ ВИНАХОДУ

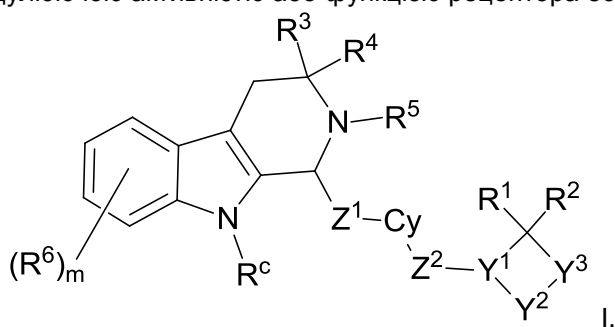
В данному документі описано сполуки, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, метаболіти, проліки, фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки, і способи застосування таких сполук для лікування, профілактики або діагностики захворювань або станів, чутливих до естрогенів, залежних від естрогенових рецепторів або опосередкованих естрогеновими рецепторами, в поєднанні з іншими терапевтичними агентами.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Рецептор естрогену (estrogen receptor, "ER") є ліганд-активованим транскрипційним регуляторним білком, який опосередковує індукцію різних біологічних ефектів шляхом його взаємодії з ендogenous естрогенами. Ендogenous естрогени включають 17β (бета)-естрадіол і естроени. Було виявлено, що ER має дві ізоформи: ER-α (альфа) і ER-β (бета). Естрогени і рецептори естрогенів беруть участь в ряді захворювань або станів, таких як рак молочної залози, рак легені, рак яєчників, рак товстої кишки, рак передміхурової залози, рак ендометрія, рак матки, а також інших захворювань або станів. Існує потреба в нових націлених на ER-α агентах, які мають активність в відношенні метастатичного захворювання і набутої резистентності.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься в цілому до сполук тетрагідропіrido[3,4-b]індол-1-ілу з модулюючою активністю або функцією рецептора естрогену, що має структуру формули I:



а також до їх стереоізомерів, таутомерів або фармацевтично прийнятних солей, і з замісниками та структурними особливостями, описаними в даному документі.

Одним з аспектів даного винаходу є фармацевтична композиція сполуки формули I і фармацевтично прийнятний носій, речовина, що сприяє ковзанню, розчинник або ексципієнт.

Одним з аспектів даного винаходу є спосіб одержання сполуки формули I або фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I.

Одним з аспектів даного винаходу є спосіб лікування у пацієнта зв'язаного з ER захворювання або порушення, що включає введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції пацієнту з захворюванням або порушенням, зв'язаним з ER.

Одним з аспектів даного винаходу є набір для лікування стану, опосередкованого рецептором естрогену, що включає:

- а) фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули I; а також
- б) інструкції із застосування.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ІЛЮСТРАТИВНИХ ВТІЛЕНЬ

Далі буде зроблено детальне посилання на деякі втілення винаходу, приклади яких проілюстровані в доданих структурах і формулах. Хоча винахід буде описано в поєднанні з перерахованими втіленнями, потрібно розуміти, що винахід не обмежується цими втіленнями.

Навпаки, цей винахід охоплює всі альтернативи, модифікації та еквіваленти, які можуть бути включені в об'єм даного винаходу, визначений формулою винаходу. Фахівцю в даній області будуть очевидні численні способи і матеріали, подібні або еквівалентні описаним в даному документі, які можуть бути використані в здійсненні даного винаходу на практиці. Винахід жодним чином не обмежується описаними способами і матеріалами. У разі, якщо один або більше ніж одні з включених літературних джерел, патентів і аналогічних матеріалів відрізняється від даної заявки або суперечити їй, включаючи, але не обмежуючись ними, певні

терміни, застосування термінів, описані методики або т.п., контролем є дана заявка. Якщо не вказано інше, то всі технічні та наукові терміни, які використовуються в даному документі, мають те ж значення, яке зазвичай розуміється фахівцем зі звичайною кваліфікацією в даній області, до якої належить цей винахід. Хоча способи і матеріали, подібні або еквівалентні описаним в даному документі, можуть бути використані в здійсненні або тестуванні даного винаходу, відповідні способи і матеріали описані нижче. Всі публікації, патентні заявки, патенти та інші посилання, згадані в даному документі, включені за допомогою посилання у всій їх повноті. Номенклатура, яка використовується в даній заявці, заснована на систематичній номенклатурі IUPAC, якщо не вказано інше.

ВИЗНАЧЕННЯ

При зазначенні числа замісників термін "один або більше" відноситься до діапазону від одного замісника до максимально можливого числа заміщень, тобто від заміни одного водню до заміни всіх атомів водню замісниками. Термін "замісник" означає атом або групу атомів, що заміщають атом водню на вихідній молекулі. Термін "заміщений" означає, що зазначена група несе один або більше ніж один замісник. Якщо будь-яка група може нести кілька замісників, і передбачені різноманітні можливі замісники, то ці замісники незалежно вибрані і не повинні бути однаковими. Термін "незаміщений" означає, що зазначена група не несе замісників. Термін "заміщений" означає, що зазначена група є вакантною або заміщена одним або більше ніж одним замісником, незалежно вибраним з групи можливих замісників. При зазначенні числа замісників термін "один або більше" означає діапазон від одного замісника до максимально можливого числа заміщень, тобто від заміни одного водню до заміни всіх атомів водню замісниками.

Термін "алкіл", використовуваний в даному документі, відноситься до насиченого лінійного або розгалуженого одновалентного вуглеводневого радикала довжиною від одного до дванадцяти атомів вуглецю (C_1-C_{12}), де алкільний радикал, можливо, може бути незалежно заміщений одним або більше ніж одним із замісників, описаних нижче. В іншому втіленні алкільний радикал містить від одного до восьми атомів вуглецю (C_1-C_8) або від одного до шести атомів вуглецю (C_1-C_6). Приклади алкільних груп включають, але не обмежуються ними, метил (Me , $-CH_3$), етил (Et , $-CH_2CH_3$), 1-пропіл ($n-Pr$, n -пропіл, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-пропіл ($i-Pr$, i -пропіл, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-бутил ($n-Bu$, n -бутил, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-1-пропіл ($i-Bu$, i -бутил, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-бутил ($s-Bu$, втор-бутил, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-2-пропіл ($t-Bu$, трет-бутил, $-C(CH_3)_3$), 1-пентил (n -пентил, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-бутил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 3-метил-1-бутил ($-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-метил-1-бутил ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 1-гексил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-гексил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-гексил ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$), 2-метил-2-пентил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 4-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 3-метил-3-пентил ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2,3-диметил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 3,3-диметил-2-бутил ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1-гептил, 1-октил і т.п.

Термін "алкілдііл", використовуваний в даному документі, відноситься до насиченого лінійного або розгалуженого двовалентного вуглеводневого радикала довжиною приблизно від одного до дванадцяти атомів вуглецю (C_1-C_{12}), де алкілдііловий радикал, можливо, може бути незалежно заміщений одним або більше ніж одним з замісників, описаних нижче. В другому втіленні алкілдііловий радикал містить від одного до восьми атомів вуглецю (C_1-C_8) або від одного до шести атомів вуглецю (C_1-C_6). Приклади алкілдіілових груп включають, але не обмежуються ними, метилен ($-CH_2-$), етилен ($-CH_2CH_2-$), пропілен ($-CH_2CH_2CH_2-$) і т.п. Алкілдіілова група також може бути званою "алкіленова" група.

Термін "алкеніл" відноситься до лінійного або розгалуженого одновалентного вуглеводневого радикала довжиною від двох до восьми атомів вуглецю (C_2-C_8), що містить щонайменше один ненасичений, тобто вуглець-вуглецевий, подвійний sp^2 -зв'язок, де алкенільний радикал, можливо, може бути незалежно заміщений одним або більше ніж одним з замісників, описаних в даному документі, і включає радикали, що мають "цис"- і "транс"-орієнтації або, альтернативно, "E"- і "Z"-орієнтації. Приклади включають, але не обмежуються ними, етиленіл або вініл ($-CH=CH_2$), аліл ($-CH_2CH=CH_2$) і т.п.

Терміни "алкенілен" або "алкенілдііл" відносяться до лінійного або розгалуженого двовалентного вуглеводневого радикала довжиною від двох до восьми атомів вуглецю (C_2-C_8), що містить щонайменше один ненасичений, тобто вуглець-вуглецевий, подвійний sp^2 -зв'язок, де алкеніленовий радикал, можливо, може бути незалежно заміщений одним або більше ніж одним з замісників, описаних в даному документі, і включає радикали, що мають "цис"- і "транс"-орієнтації і або, альтернативно, "E"- і "Z"-орієнтації. Приклади включають, але не обмежуються

ними, етиленілен або вінілен ($-\text{CH}=\text{CH}-$), аліл ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$) і т.п.

Термін "алкініл" відноситься до лінійного або розгалуженого одновалентного вуглеводневого радикала довжиною від двох до восьми атомів вуглецю (C_2-C_8), що містить щонайменше один ненасичений, тобто вуглець-вуглецевий, потрійний sp -зв'язок, де алкінільний радикал, можливо, можливо, може бути незалежно заміщений одним або більше ніж одним з замісників, описаних в даному документі. Приклади включають, але не обмежуються ними, етиніл ($(-\text{C}\equiv\text{CH})$), пропініл (пропаргіл, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) і т.п.

Терміни "алкінілен" або "алкінілдііл" відносяться до лінійного або розгалуженого двовалентного вуглеводневого радикала довжиною від двох до восьми атомів вуглецю (C_2-C_8), що містить щонайменше один ненасичений, тобто вуглець-вуглецевий, потрійний sp -зв'язок, де алкініленовий радикал, можливо, може бути незалежно заміщений одним або більше ніж одним з замісників, описаних в даному документі. Приклади включають, але не обмежуються ними, етинілен ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), пропінілен (пропаргілен, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) і т.п.

Терміни "карбоцикл", "карбоцикліл", "карбоциклічне кільце" і "циклоалкіл" відносяться до одновалентного неароматичного, насиченого або частково не насиченого кільця, що містить від 3 до 12 атомів вуглецю (C_3-C_{12}) у вигляді моноциклічного кільця або від 7 до 12 атомів вуглецю у вигляді біциклічного кільця. Біциклічні карбоцикли, що містять від 7 до 12 атомів, можуть бути організовані, наприклад, у вигляді біцикло[4,5]-, [5,5]-, [5,6]- або [6,6]-системи, а біциклічні карбоцикли, що містять 9 або 10 кільцевих атомів, можуть бути організовані у вигляді біцикло[5,6]- або [6,6]-системи або у вигляді містчкових систем, таких як біцикло[2,2,1]гептан, біцикло[2,2,2]октан і біцикло[3,2,2]нонан. Спірокарбоциклічні угруповання також включені в рамки даного визначення. Приклади спірокарбоциклічних угруповань включають [2,2]пентаніл, [2,3]гексаніл і [2,4]гептаніл. Приклади моноциклічних карбоциклів включають, але не обмежуються ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-еніл, 1-циклопент-2-еніл, 1-циклопент-3-еніл, циклогексил, 1-циклогекс-1-еніл, 1-циклогекс-2-еніл, 1-циклогекс-3-еніл, циклогексادیєніл, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклодецил, циклоундецил, циклододецил і т.п. Карбоциклічні групи, можливо, можуть бути незалежно заміщені одним або більше ніж одним з замісників, описаних в даному документі.

Термін "карбоциклілдііл" відноситься до двовалентного неароматичного, насиченого або частково ненасиченого кільця, яке містить від 3 до 12 атомів вуглецю (C_3-C_{12}) у вигляді моноциклічного кільця або від 7 до 12 атомів вуглецю у вигляді біциклічного кільця.

Термін "арил" означає одновалентний ароматичний вуглеводневий радикал, що складається з 6-20 атомів вуглецю (C_6-C_{20}), одержуваний шляхом видалення одного атома водню від одного атома вуглецю вихідної ароматичної кільцевої системи. Деякі арильні групи представлені в ілюстративних структурах як "Ar". Арил включає біциклічні радикали, що містять ароматичне кільце, конденсоване з насиченим, частково ненасиченим кільцем або ароматичним карбоциклічним кільцем. Типові арильні групи включають, але не обмежуються ними, радикали, одержувані з бензолу (фенілу), заміщених бензолів, нафталіну, антрацену, біфенілу, інденілу, інданілу, 1,2-дигідронафталіну, 1,2,3,4-тетрагідронафтилу і т.п. Арильні групи, можливо, можуть бути незалежно заміщені одним або більше ніж одним із замісників, описаних в даному документі.

Терміни "арилєн" або "арилдііл" означають двовалентний ароматичний вуглеводневий радикал, що містить від 6 до 20 атомів вуглецю (C_6-C_{20}), одержуваний шляхом видалення двох атомів водню від двох атомів вуглецю вихідної ароматичної кільцевої системи. Деякі арилдіілові групи представлені в ілюстративних структурах як "Ar". Арилдііл включає біциклічні радикали, що містять ароматичне кільце, конденсоване з насиченим, частково ненасиченим кільцем або ароматичним карбоциклічним кільцем. Типові арилдіілові групи включають, але не обмежуються ними, радикали, одержувані з бензолу (фенілдіілу), заміщених бензолів, нафталіну, антрацену, біфенілену, інденілену, інданілену, 1,2-дигідронафталіну, 1,2,3,4-тетрагідронафтилу і т.п. Арилдіілові групи також називаються "арилєнами" і, можливо, можуть бути заміщені одним або більше ніж одним із замісників, описаних в даному документі.

Терміни "гетероцикл", "гетероцикліл" і "гетероциклічне кільце" застосовуються в даному документі як взаємозамінні і відносяться до насиченого або частково ненасиченого (тобто містить один або більше ніж один подвійний та/або потрійний зв'язок всередині кільця) карбоциклічному радикалу, що містить від 3 до 20 кільцевих атомів, в якому щонайменше один кільцевий атом являє собою гетероатом, вибраний серед азоту, кисню, фосфору і сірки; інші кільцеві атоми являють собою C, в якому один або більше ніж один кільцевий атом, можливо, незалежно заміщений одним або більше ніж одним замісником з описаних нижче. Гетероцикл може являти собою моноцикл, що містить від 3 до 7 кільцевих членів (від 2 до 6 атомів вуглецю і від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O, P і S), або біцикло, що містить від 7 до 10 кільцевих

членів (від 4 до 9 атомів вуглецю і від 1 до 6 гетероатомів, вибраних з N, O, P і S), наприклад, біцикло[4,5]-, [5,5]-, [5,6]- або [6,6]-систему. Гетероцикли описані в Paquette Leo A. "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), зокрема, в главах 1, 3, 4, 6, 7 і 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, с 1950 до теперішнього часу), зокрема, в томах 13, 14, 16, 19 і 28; і в J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Термін "гетероциклі" також включає радикали, де гетероциклічні радикали конденсовані з насиченим, частково ненасиченим кільцем або ароматичним карбоциклічним або гетероциклічним кільцем. Приклади гетероциклічних кілець включають, але не обмежуючись ними, морфолін-4-іл, піперидин-1-іл, піперазиніл, піперазин-4-іл-2-он, піперазин-4-іл-3-он, піролідін-1-іл, тіоморфолін-4-іл, S-діоксотіоморфолін-4-іл, азокан-1-іл, азетидин-1-іл, октагідропіридо[1,2-а]піразин-2-іл, [1,4]діазепан-1-іл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксаніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тіепаніл, оксазепініл, діазепініл, тіазепініл, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дитіаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідінілімідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3,1,0]гексаніл, 3-азабіцикло[4,1,0]гептаніл, азабіцикло[2,2,2]гексаніл, 3H-індоліл-хінолізиніл і n-піридилсечовини. Спірогетероциклічні угруповання також включені в рамки даного визначення. Приклади спірогетероциклічних угруповань включають азаспіро[2,5]октаніл і азаспіро[2,4]гептаніл. Прикладами гетероциклічної групи, в якій два кільцевих атома заміщені оксо(= O)- угрупованнями, є піримідиноніл і 1,1-діоксотіоморфолініл. Гетероциклічні групи, можливо, можуть бути незалежно заміщені одним або більше ніж одним із замісників, описаних в даному документі.

Термін "гетероциклідиїл" відноситься до двовалентного, насиченого або частково ненасиченого (тобто має один або більше ніж один подвійний та/або потрійний зв'язок в кільці) карбоциклічного радикалу з 3-20 атомами в кільці, в якому щонайменше один кільцевий атом являє собою гетероатом, вибраний серед азоту, кисню, фосфору і сірки, причому інші атоми кільця являють собою C, де один або більше ніж один з кільцевих атомів, можливо, незалежно заміщений одним або більше ніж одним з описаних замісників.

Термін "гетероарил" відноситься до одновалентного ароматичному радикалу, містить 5-, 6- або 7-членні кільця, і включає конденсовані кільцеві системи (щонайменше одна з яких є ароматичною) з 5-20 атомів, що містять один або більше ніж один гетероатом, незалежно вибраний серед атомів азоту, кисню і сірки. Приклади гетероарильних груп являють собою піридиніл (включаючи, наприклад, 2-гідроксипіридиніл), імідазоліл, імідазопіридиніл, піримідиніл (включаючи, наприклад, 4-гідроксипіримідиніл), піразоліл, триазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксадіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, хинолініл, ізохінолініл, тетрагідроізохінолініл, індоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, циннолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, піридазиніл, триазиніл, ізоіндоліл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл і фурупіридиніл. Гетероарильні групи, можливо, можуть бути незалежно заміщені одним або більше ніж одним із замісників, описаних в даному документі.

Термін "гетероарилдіїл" відноситься до двовалентного ароматичного радикала, що містить 5-, 6- або 7-членні кільця, і включає конденсовані кільцеві системи (щонайменше одна з яких є ароматичною) з 5-20 атомів, що містять один або більше ніж один гетероатом, незалежно вибраний серед атомів азоту, кисню і сірки.

Гетероциклічні або гетероарильні групи можуть бути з'єднані через атом вуглецю (вуглець-зв'язані) або через атом азоту (азот-зв'язані), де таке можливо. Як приклад і без обмеження, вуглець-зв'язані гетероцикли або гетероарили зв'язуються в положенні 2, 3, 4, 5 або 6 піридину, в положенні 3, 4, 5 або 6 піридазину, в положенні 2, 4, 5 або 6 піримідину, в положенні 2, 3, 5 або 6 піразину, в положенні 2, 3, 4 або 5 фурану, тетрагідрофурану, тіофурану, тіофену, піролу або тетрагідропіролу, в положенні 2, 4 або 5 оксазолу, імідазолу або тіазолу, в положенні 3, 4 або 5 ізоксазолу, піразолу або ізотіазолу, в положенні 2 або 3 азиридину, в положенні 2, 3 або 4 азетидину, в положенні 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 хіноліну або в положенні 1, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 ізохіноліну.

Як приклад і без обмеження, азот-зв'язані гетероцикли або гетероарили зв'язуються в положенні 1 азиридину, азетидину, піролу, піролідину, 2-піроліну, 3-піроліну, імідазолу, імідазолідину, 2-імідазоліну, 3-імідазоліну, піразолу, піразоліну, 2-піразоліну, 3-піразоліну, піперидину, піперазину, індолу, індоліну, 1H-індазолу, в положенні 2 ізоіндолу або ізоіндоліну, в положенні 4 морфоліну і в положенні 9 карбазолу або β-карболіну.

Терміни "лікувати" і "лікування" відносяться до терапевтичного лікування, мета якого полягає в уповільненні (зменшенні) небажаної фізіологічної зміни або порушення, такого як розвиток або поширення артриту або раку. Для цілей даного винаходу суттєві або бажані клінічні результати включають, але не обмежуються перерахованим, ослаблення симптомів, зменшення ступеня захворювання, стабільне (тобто без погіршення) стан захворювання, затримку або уповільнення прогресії захворювання, поліпшення або тимчасове полегшення хворобливого стану і ремісію (як часткову, так і загальну), як таку що виявляється, так і не виявляється. "Лікування" також може означати підвищення виживаності в порівнянні з виживанням, передбачуваним під час відсутності лікування. Особи, які потребують лікування, включають осіб з таким станом або порушенням.

Фраза "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки даного винаходу, яка (i) лікує конкретне захворювання, стан або порушення, (ii) послаблює, полегшує або усуває один або більш ніж один симптом конкретного захворювання, стану або порушення, або (iii) запобігає або затримує розвиток одного або більше ніж одного симптому конкретного захворювання, стану або порушення, описаного в даному документі. У разі раку терапевтично ефективна кількість лікарського препарату може зменшувати число ракових клітин; зменшувати розмір пухлини; інгібувати (тобто до деякої міри сповільнювати і, переважно, зупиняти) інфільтрацію раковими клітинами периферичних органів; інгібувати (тобто до деякої міри сповільнювати і, переважно, зупиняти) метастазування пухлини; до деякої міри інгібувати ріст пухлини; та/або до деякої міри полегшувати один або більше ніж один із симптомів, асоційованих з раком. Лікарський засіб до деякої міри може запобігати зростання та/або вбивати існуючі ракові клітини, він може бути цитостатичним та/або цитотоксичним. При лікуванні раку ефективність можна визначати, наприклад, шляхом оцінки часу до прогресії захворювання (time to disease progression, TTP) та/або шляхом визначення частоти відповідей (response rate, RR).

Термін "рак" відноситься або описує фізіологічний стан у ссавців, яке зазвичай характеризується неконтрольованим зростанням клітин. "Пухлина" містить одну або більше ніж одну ракову клітину. Приклади раку включають, але не обмежуючись ними, карциному, лімфому, бластоми, саркому і лейкоз (лейкемію) або лімфоїдну злоякісну пухлину. Більш конкретні приклади таких раків включають плоскоклітинний рак (наприклад, епітеліальний плоскоклітинний рак), рак легені, включаючи дрібноклітинний рак легені, недрібноклітинний рак легені (non-small cell lung cancer, NSCLC), аденокарциному легені і плоскоклітинну карциному легені, рак очеревини, гепатоцелюлярний рак, рак шлунка або шлунково-кишкового тракту, включаючи гастроінтестинальний рак, рак підшлункової залози, гліобластоми, рак шийки матки, рак яєчників, рак печінки, рак сечового міхура, гепатому, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки, колоректальний рак, карциному матки або ендометрія, карциному слинних залоз, рак нирки або ренальний рак, рак передміхурової залози, рак піхви, рак щитовидної залози, карциному печінки, карциному анального каналу, карциному статевого члена, а також рак голови і шиї.

"Гематологічними злоякісними новоутвореннями" є типи раку, які вражають кров, кістковий мозок і лімфатичні вузли. Оскільки всі ці три тканини тісно пов'язані через імунну систему, захворювання, що вражає одну з трьох цих тканин, часто впливає також на інші: хоча лімфома є захворюванням лімфатичних вузлів, вона часто поширюється на кістковий мозок, вражаючи кров. Гематологічні злоякісні новоутворення є злоякісними новоутвореннями ("раком"), і вони, як правило, лікуються фахівцями в гематології та/або онкології. У деяких центрах "Гематологія/онкологія" є одним підрозділом внутрішньої медицини, в той час як в інших вони вважаються окремими підрозділами (є також хірурги-онкологи та радіаційні онкологи). Не всі гематологічні порушення є злоякісними ("раковими"); ці інші стани крові також можуть перебувати під наглядом гематолога. Гематологічні злоякісні новоутворення можуть відбуватися з будь-якої з двох основних ліній клітин крові: мієлоїдної і лімфоїдної клітинних ліній. Мієлоїдна клітинна лінія зазвичай дає гранулоцити, еритроцити, тромбоцити, макрофаги і гладкі клітини; лімфоїдна клітинна лінія дає В-, Т-, NK- і плазматичні клітини. Лімфоми, лімфоцитарні лейкомії і мієломи походять з лімфоїдної лінії, в той час як гостра і хронічна мієлогенна лейкомія, мієлодиспластичні синдроми і мієлопроліферативні захворювання мають мієлоїдне походження. Лейкемії включають гостру лімфобластну лейкомію (ГЛЛ, acute lymphoblastic leukemia, ALL), гостру мієлогенну лейкомію (ГМЛ, acute myelogenous leukemia, АМЛ), хронічну лімфоцитарну лейкомію (ХЛЛ, chronic lymphocytic leukemia, CLL), хронічну мієлогенну лейкомію (ХМЛ, chronic myelogenous leukemia, CML), гостру моноцитарну лейкомію (acute monocytic leukemia, АМОЛ) і дрібноклітинну лімфоцитарну лімфому (small lymphocytic lymphoma, SLL). Лімфоми включають лімфому Ходжкіна (всі чотири підтипи) і неходжкінські лімфоми (НХЛ, Non-Hodgkin's lymphoma, NHL, всі підтипи).

"Хіміотерапевтичний агент" являє собою хімічну сполуку, що використовується для лікування раку, незалежно від механізму дії. Класи хіміотерапевтичних агентів включають, але не обмежуючись ними: алкілюючі агенти, антиметаболіти, рослинні алкалоїди, блокуючі мітотичне веретено, цитотоксичні/протипухлинні антибіотики, інгібітори топоізомерази, антитіла, фотосенсибілізатори та інгібітори кінази. Хіміотерапевтичні агенти включають сполуки, які використовуються в "націленій терапії" і в традиційній хіміотерапії. Приклади хіміотерапевтичних агентів включають: ібрутиніб (IMBRUVICA™, APCI-32765, Pharmacyclics Inc./Janssen Biotech Inc.; CAS рег. № 936563-96-1, US 7514444), іделалісіб (ZYDELIG®, CAL-101, GS 1101, GS-1101, Gilead Sciences Inc.; CAS рег. № 1146702-54-6), ерлотиніб (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), доцетаксел (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (фторурацил, 5-фторурацил, CAS рег. № 51-21-8), гемцитабін (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS № 391210-10-9, Pfizer), цисплатин (Platinol®, (SP-4-2)-діаміндихлорплатину (II), цис-діамін, дихлорплатину (II), CAS № 15663-27-1), карбоплатин (CAS № 41575-94-4), паклітаксел (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерсі), трастузумаб (HERCEPTIN®, Genentech), темозоломід (4-метил-5-оксо-2,3,4,6,8-пентазабіцікло-[4,3,0]-нона-2,7,9-триен-9-карбоксамід, CAS № 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), тамоксифен ((Z)-2-[4-(1,2-дифенілбут-1-еніл)фенокси]-N, N-диметилетанамін, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) і доксорубіцин (ADRIAMYCIN®, CAS № 23214-92-8), Akti-1/2, HPPD і рапаміцин.

Хіміотерапевтичні агенти включають інгібітори В-клітинних рецепторних мішеней, такі як інгібітори BTK, Bcl-2 і JAK.

Інші приклади хіміотерапевтичних агентів включають наступні: оксаліплатин (ELOXATIN®, Sanofi), бортезомиб (VELCADE®, Millennium Pharm.), сутент (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), летрозол (FEMARA®, Novartis), іматиніб мезилат (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (інгібітор Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (інгібітор Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (інгібітор PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (інгібітор PI3K, Novartis), XL-147 (інгібітор PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), фулвестрант (FASLODEX®, AstraZeneca), лейковорин (фолієва кислота), рапаміцин (сиролімус, RAPAMUNE®, Wyeth), лапатиніб (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафарніб (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), сорафеніб (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), гефитиніб (IRESSA®, AstraZeneca), іринотекан (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), типифарніб (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (без кремофору), препарат сконструйованих на основі альбуміну наночастинок паклітаксилу (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), вандетаніб (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), хлорамбуцил, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), темзіролімус (TORISEL®, Wyeth), пазопаніб (GlaxoSmithKline), канфосфамід (TELCYTA®, Telik), тіотепу і циклофосфамід (CYTOXAN®, NEOSAR®); алкілсульфонати, такі як бусульфан, імпросульфан і піпосульфан; азириди, такі як бензодоп, карбоквон, метуредопа і уредопа; етиленіміни і метиламеламіни, включаючи альтретамін, триетиленмеламін, триетиленфосфорамід, триетилентіофосфорамід і триметилмеламін; ацетогеніни (особливо буллатацин і буллатацінон); камптотецин (включаючи синтетичний аналог топотекан); бріостатин; каллістатин; CC-1065 (в тому числі його синтетичні аналоги адозелезин, карзелезин і бізелезин); криптофіцини (зокрема, криптофіцин 1 і криптофіцин 8); доластатин; дуокарміцин (включаючи синтетичні аналоги, KW-2189 і CB1-TM1); елеутеробін; панкреатистатин; саркодиктин; спонгістатин; азотисті іприти, такі як хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорофосфамід, естрамустин, іфосфамід, мехлоретамін, гідрохлорид оксиду мехлоретаміну, мелфалан, новембіцин, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, урациліприт; нітрососечовини, такі як кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, німустин і ранімнустин; антибіотики, такі як ендінові антибіотики (наприклад, каліхеаміцин, каліхеаміцин гамма II, каліхеаміцин омега II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); динеміцин, динеміцин А; бісфосфонати, такі як клодронат; еспераміцин; а також хромофор неокарзиностатин і споріднені хромопротейнові хромофори ендінових антибіотиків), аклаціномізини, актиноміцин, антраміцин, азасерин, блеоміцини, кактиноміцин, карабіцин, карміноміцин, карзинофілін, хромоміцини, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, 6-діазо-5-оксо-L-норлейцин, морфоліно-доксорубіцин, ціаноморфоліно-доксорубіцин, 2-піроліно-доксорубіцин і дезоксидоксорубіцин, епірубіцин, езорубіцин, ідарубіцин, неморубіцин, марцелломіцин, мітоміцини, такі як мітоміцин С, мікофенолова кислота, ногаламіцин, оливоміцини, пепломіцин, порфіроміцин, пуроміцин, квеламіцин, родорубіцин, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, зиностатин, зорубіцин; антиметаболіти, такі як метотрексат і 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолієвої кислоти, такі як деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурину, такі як флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін; аналоги піримідину, такі як анцітабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидезоксиуридин, доксифлуридин, еноцітабін,

флоксуридин; андрогени, такі як калустерон, пропіонат дромостанолону, епітіостанол, мепітіостан, тестостерон; антиадренальні препарати, такі як аміноглутетимід, мітотан, трилостан; препарати для поповнення фолієвої кислоти, такі як фолінова кислота; ацеглатон, альдофосфамід глікозид; амінолевулінова кислота; енілурацил; амсакрин; бестрабуцил; 5 бісантрен; едатраксат; дефофамін; демеколцин; діазиквон; елфорнітин; ацетат елліптинію; епотилон; етоглуцид; нітрат галлію; гідроксисечовина; лентинан; лонідамін; мейтанзіноїди, такі як мейтанзин і ансамітоцини; мітогуазон; мітоксантрон; мопіданмол; нітраерин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; лозоксантрон; подофілінова кислота; 2-етилгідразид; прокарбазин; полісахаридний комплекс PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); разоксан; 10 ризоксин; сизофіран; спірогерманій; тенуазонова кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриетиламін; трихотецени (особливо токсин Т-2, верракурин А, роридин А і ангуїдин); уретан; віндезин; дакарбазин; манномустин; мітобронітол; мітолактол; піпоброман; гацитозин; арабінозид ("Ara-C"); циклофосфамід; тіотепа; 6-тіогуанін; меракптопурин; метотрексат; аналоги платини, такі як цисплатин і карбоплатин; вінбластин; етопозид (VP-16); іфосфамід; 15 мітоксантрон; вінкрестин; вінорелбін (NAVELBINE®); новантрон; тенипозид; едатрексат; дауноміцин; аміноптерин; капетацибін (XELODA®, Roche); ібандронат; CPT-11; інгібітор топоізомерази RFS 2000; дифторметилорнітин (ДФМО); ретиноїди, такі як ретиноєва кислота; і фармацевтично прийнятні солі, кислоти і похідні будь-якої з вищеперелічених речовин.

Також визначення "хіміотерапевтичного агента" включає: (i) антигормональні агенти, які 20 регулюють або інгібують дію гормонів на пухлини, такі як антиестрогени і селективні модулятори естрогенових рецепторів (selective estrogen receptor modulator, SERM), включаючи, наприклад, тамоксифен (включаючи NOLVADEX®; тамоксифен цитрат), ралоксифен, дролоксифен, 4-гідрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон і FARESTON® (тореміфен цитрат), і селективні модулятори екстрогенових рецепторів (selective estrogen receptor 25 modulator, SERD), такі як фулвестрант (FASLODEX®, Astra Zeneca); (ii) інгібітори ароматази, інгібуючі фермент ароматазу, яка регулює утворення естрогенів в наднирковій залозі, такі як, наприклад, 4(5)-імідазоли, аміноглутетимід, MEGASE® (мегестрол ацетат), AROMASIN® (екземестан; Pfizer), форместан, фадрозол, RIVISOR® (ворозол), FEMARA® (летрозол; Novartis) і ARIMIDEX® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) антиандрогени, такі як флутамід, нілутамід, 30 бікалутамід, леупролід і гозерелін; а також троксацитабін (1,3-діоксолановий аналог нуклеозину цитозину); (iv) інгібітори протеїнкінази, такі як інгібітори MEK, такі як кобіметиніб (WO 2007/044515); (v) інгібітори ліпідкінази, такі як тазелізіб (GDC-0032, Genentech Inc.); (vi) антисмислові олігонуклеотиди, зокрема ті, що інгібують експресію генів в шляхах передавання сигналу, залучених в аберагентну проліферацію клітин, наприклад, РК-альфа, Ralf і H-Ras, такі як облімерсен (GENA SENSE®, Genta Inc.); (vii) рибозими, такі як інгібітори експресії VEGF 35 (наприклад, ANGIOZYME®) та інгібітори експресії HER2; (viii) вакцини, такі як генотерапевтичні вакцини, наприклад, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® і VAXID®; rIL-2 PROLEUKIN®; інгібітори топоізомерази 1, такі як LURTOTECAN®; rmRH ABARELIX®; (ix) антиангіогенні агенти, такі як бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech); і фармацевтично прийнятні солі, кислоти і похідні будь-якої з вищеперелічених речовин.

Також визначення "хіміотерапевтичного агента" включає терапевтичні антитіла, такі як 45 алемтузумаб (Campath), бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech); цетуксимаб (ERBITUX®, Imclone); панітумумаб (VECTIBIX®, Amgen), ритуксимаб (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), пертузумаб (PERJETA™, 2C4, Genentech), трастузумаб (HERCEPTIN®, Genentech), трастузумаб емтанзин (KADCYLA®, Genentech Inc.) і тозитумомаб (BEXXAR, Corixa).

"Метаболіт" являє собою продукт, що утворюється при метаболізмі зазначеної сполуки або її солі в організмі. Метаболіти сполуки можуть бути визначені з використанням стандартних методик, відомих в даній області, та їх активності визначають за допомогою аналізів, таких як 50 описані в даному документі. Такі продукти можуть утворюватися, наприклад, при окисленні, відновленні, гідролізі, амідуванні, дезамідуванні, етерифікації, деетерифікації, ферментативному розщепленні і т.п. сполуки, що вводиться. Відповідно, даний винахід включає метаболіти сполук даного винаходу, включаючи сполуки, одержані в процесі, що включає контактування сполуки формули I даного винаходу з ссавцям протягом періоду часу, достатнього для одержання його метаболічного продукту.

Термін "вкладиш в упаковку" відноситься до інструкцій, які зазвичай включаються в комерційні упаковки терапевтичних продуктів і містять інформацію про показання, застосування, дозування, введення, протипоказання та/або попередження, що стосуються застосування таких 55 терапевтичних продуктів.

Термін "хіральні" відноситься до молекул, які мають властивість ненакладення дзеркальних 60 зображень партнерів, тоді як термін "ахіральні" відноситься до молекул, дзеркальні зображення

яких можна накласти на зображення їхніх партнерів.

Термін "стереоізомери" відноситься до сполук, які мають однакову хімічну структуру, але відрізняються за розташуванням атомів або груп у просторі.

Термін "діастереомери" відноситься до стереоізомерів з двома або більше хіральними центрами, чиї молекули не є дзеркальним відображенням один одного. Діастереомери мають різні фізичні властивості, наприклад температури плавлення, температури кипіння, спектральні властивості і реакційну здатність. Суміші діастереомерів можна розділити за допомогою аналітичних процедур з високою роздільною здатністю, таких як електрофорез і хроматографія.

Термін "енантіомери" відноситься до двох стереоізомерів сполуки, які не є дзеркальними зображеннями, які можна було б накласти один на одне.

Стереохімічні визначення та умовні позначення, що застосовуються в даному винаході, зазвичай відповідають S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; і Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Сполуки даного винаходу можуть містити асиметричні або хіральні центри і, отже, можуть існувати в різних стереоізомерних формах. Мається на увазі, що всі стереоізомерні форми сполук даного винаходу, включаючи діастереомери, енантіомери і атропізомери, але не обмежуючись ними, а також їх суміші, такі як рацемічні суміші, утворюють частину даного винаходу. Багато органічних сполук існують в оптично активних формах, тобто вони мають здатність обертати площину плоскополяризованого світла. При описі оптично активної сполуки приставки D і L, або R і S, використовуються для позначення абсолютної конфігурації молекули відносно її хіального центру (центрів). Приставки d і l або (+) і (-) застосовуються для позначення знака обертання плоскополяризованого світла сполукою, причому (-) або l позначає, що сполука є лівообертальною. Сполуки з приставкою (+) або d є правообертальною. Для даної хімічної структури ці стереоізомери є ідентичними за винятком того, що вони є дзеркальними зображеннями один одного. Конкретний стереоізомер також може бути названий енантіомером, і суміш таких ізомерів часто називають енантіомерною сумішшю. Суміш енантіомерів 50:50 називають рацемічною сумішшю або рацематом, яка може виникати під час відсутності стереоселективності або стереоспецифічності в хімічній реакції або процесі. Терміни "рацемічна суміш" і "рацемат" відносяться до еквімолярної суміші двох енантіомерних молекул, що не мають оптичну активність. Енантіомери можна виділити з рацемічної суміші за допомогою способів хіального розподілення, таких як надкритична рідинна хроматографія (НРХ). Інтерпретація конфігурації на хіральних центрах в розділених енантіомерах може бути попередньою, і вона наведена в структурах таблиці 1 з ілюстративною метою, а остаточну стереохімію встановлюють, наприклад, за допомогою рентгенівських кристалографічних даних.

Термін "таутомер" або "таутомерна форма" відноситься до структурних ізомерів з різною енергією, які є взаємоперетворюваними через бар'єр з низькою енергією. Наприклад, протонні таутомери (також відомі як прототропні таутомери) включають взаємоперетворення за допомогою міграції протона, наприклад, кето-енольну та імін-енамінову ізомеризацію. Таутомери валентності включають взаємоперетворення шляхом реорганізації деяких з зв'язуючих електронів.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі, які не є небажаними з біологічної чи іншої точки зору. Фармацевтично прийнятні солі включають як кислотні-адитивні солі, так і осново-адитивні солі. Фраза "фармацевтично прийнятний" означає, що речовина або композиція повинні бути сумісні хімічно та/або токсикологічно з іншими інгредієнтами, що містяться в складі, та/або з ссавцем, що підлягає лікуванню.

Термін "фармацевтично прийнятна кислотна-адитивна сіль" означає такі фармацевтично прийнятні солі, утворені неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, вугільна кислота, фосфорна кислота, і органічними кислотами, вибраними серед аліфатичних, циклоаліфатичних, ароматичних, арилаліфатичних, гетероциклічних, карбонових і сульфонових класів органічних кислот, такими як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, глюконова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, аспарагінова кислота, аскорбінова кислота, глутамінова кислота, антранілова кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, ембонова кислота, фенілоцтова кислота, метансульфонова кислота "мезилат", етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота і саліцилова кислота.

Термін "фармацевтично прийнятна осново-адитивна сіль" означає такі фармацевтично прийнятні солі, утворені органічною або неорганічною основою. Приклади прийнятих

неорганічних основ включають солі натрію, калію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю і солі алюмінію. Солі, одержані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічних амінів і основних іонообмінних смол, таких як смоли

ізопропіламіну, триметиламіну, діетиламіну, триетиламіну, трипропіламіну, етаноламіну, 2-діетиламіноетанолу, триметаміну, дициклогексиламіну, лізину, аргініну, гістидину, кофеїну, прокаїну, гідрабаміну, холіну, бетаїну, етилендіаміну, глюкозаміну, метилглюкаміну, теоброміну, пуринів, піперазину, піперидину, N-етилпіперидину і поліамінових смол.

Термін "сольват" відноситься до асоціації або комплексу однієї або більше ніж однієї

молекули розчинника і сполуки даного винаходу. Приклади розчинників, які формують сольвати,

включають, але не обмежуючись ними, воду, ізопропанол, етанол, метанол, ДМСО

(диметилсульфоксид), етилацетат (EtOAc), оцтову кислоту (AcOH) і етаноламін.

Термін "EC₅₀" є "половиною максимальної ефективної концентрації" і означає плазмову концентрацію конкретної сполуки, необхідну для одержання 50 % від максимуму конкретного ефекту in vivo.

Термін "K_i" є константою інгібування і означає абсолютну афінність зв'язування конкретного інгібітора з рецептором. Вона вимірюється за допомогою аналізів конкурентного зв'язування і дорівнює концентрації, при якій конкретний інгібітор займає 50 % рецепторів, якщо відсутній конкуруючий ліганд (наприклад, ліганд з радіоактивною міткою). Значення K_i можуть бути перетворені логарифмічно в значення pK_i (-log K_i), де більш високі значення вказують експоненціальне збільшення активності.

Термін "IC₅₀" є половиною максимальної інгібуючої концентрації і означає концентрацію конкретної сполуки, необхідну для одержання 50 % інгібування біологічного процесу in vitro. Значення IC₅₀ можуть бути перетворені логарифмічно в значення pIC₅₀ (-log IC₅₀), де більш високі значення вказують на експоненціальне збільшення активності. Значення IC₅₀ не є абсолютним значенням, але залежить від умов експерименту, наприклад, від використовуваних концентрацій, і може бути перетворено в абсолютну константу інгібування (K_i) з використанням рівняння Ченга-Прусса (Biochem. Pharmacol. (1973) 22: 3099). Можуть бути розраховані і інші процентні параметри інгібування, такі як IC₇₀, IC₉₀ і т.д.

Терміни "сполука даного винаходу", "сполуки даного винаходу" і "сполуки формули I" включають сполуки формул I та їх стереоізомери, геометричні ізомери, таутомери, сольвати, метаболіти і фармацевтично прийнятні солі і проліки.

Будь-яка формула або структура, наведена в даному документі, включаючи сполуки формули I, також використовується для представлення гідратів, сольватів і поліморфів таких сполук, а також їх сумішей.

Будь-яка формула або структура, наведена в даному документі, включаючи сполуки формули I, також використовується для представлення немічених форм, а також форм сполук, мічених ізотопами. Мічені ізотопами сполуки мають структури, зображені формулами, наведеними в даному документі, за винятком того, що один або більше ніж один атом замінений атомом, що має вибрану атомну масу або масове число. Приклади ізоотопів, які можуть бути включені в сполуки даного винаходу, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як, але не обмежуючись ними, 2H (дейтерій, D), 3H (третій, T), 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl і 125I. Різні мічені ізотопами сполуки даного винаходу, наприклад, ті, в які вбудовані радіоактивні ізотопи, такі як 3H, 13C і 14C. Такі мічені ізотопами сполуки можуть бути використані в метаболічних дослідженнях, дослідженнях кінетичних реакцій, методиках виявлення або візуалізації, таких як позитронно-емісійна томографія (positron emission tomography, PET) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (single-photon emission computed tomography, SPECT), включаючи аналіз розподілення ліків або субстрату в тканинах, або в радіоактивному лікуванні пацієнтів. Мічені або заміщені дейтерієм терапевтичні сполуки даного винаходу можуть мати поліпшені властивості DMPK (drug metabolism and pharmacokinetics - метаболізму і фармакокінетики лікарського засобу), що відносяться до розподілення, метаболізму і виведення (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion, ADME). Заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, внаслідок більшої метаболічної стабільності може давати певні терапевтичні переваги, наприклад, збільшення періоду напівжиття in vivo або зниження вимог до дозування. 18F-мічена сполука може бути використана в дослідженнях PET або SPECT. Мічені ізотопами сполуки даного винаходу і проліків, як правило, можуть бути одержані шляхом проведення процедур, описаних в схемах або в прикладах, і за допомогою препаратів, описаних нижче, замінюючи легкодоступний мічений ізотопом реагент на реагент, що не мічений ізотопом. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, зокрема, дейтерієм (тобто 2H або D), внаслідок більшої метаболічної

стабільності може давати певні терапевтичні переваги, наприклад, збільшення періоду напіввиведення *in vivo* або зниження вимог до дозування або поліпшення терапевтичного індексу. Зрозуміло, що дейтерій в даному контексті розглядається в якості засмісника в сполуці формули (I). Концентрація такого більш важкого ізотопу, зокрема, дейтерію, може бути визначена за допомогою ізотопного коефіцієнта збагачення. У сполуках даного винаходу будь-який атом, який спеціально не позначений як конкретний ізотоп, призначений для предствлення будь-якого стабільного ізотопу цього атома. Якщо не вказано інше, то коли становище конкретно визначено як "H" або "водень", слід розуміти, що водень перебуває в даному положенні в його природному ізотопному складі. Відповідно, в сполуці даного винаходу будь-який атом, який конкретно позначений як дейтерій (D), являє собою дейтерій.

РЕЦЕПТОР ЕСТРОГЕНУ

Рецептор естрогену альфа (ER- α , NR3A1) і рецептор естрогену бета (ER- β ; NR3A2) є рецепторами стероїдних гормонів, які є членами великого суперсімейства ядерних рецепторів. Ядерні рецептори мають загальну модульну структуру, яка як мінімум включає ДНК-зв'язуючий домен (DNA binding domain, DBD) і ліганд-зв'язуючий домен (ligand binding domain, LBD). Рецептори стероїдних гормонів є розчинними внутрішньоклітинними білками, які діють як ліганд-регульовані фактори транскрипції. Хребетні містять п'ять близькоспоріднених рецепторів стероїдних гормонів (рецептор естрогену, рецептор андрогену, рецептор прогестерону, глюкокортикоїдний рецептор, мінералокортикоїдний рецептор), які регулюють широкий спектр репродуктивних, метаболічних і зв'язаних з розвитком активностей. Активності ER контролюються зв'язуванням ендогенних естрогенів, включаючи 17 β -естрадіолу і естроїни.

Ген ER- α (альфа) розташований на 6q25.1 і кодує білок довжиною 595 амінокислот. Ген ER- β знаходиться на хромосомі 14q23.3 і продукує білок довжиною 530 амінокислот. Проте, через сайти альтернативного сплайсингу і початку трансляції кожен з цих генів може давати множину ізоформ. На додаток до ДНК-зв'язуючого домену (званого C-доменом) і ліганд-зв'язуючого домену (E-домену) ці рецептори містять N-кінцевий (A/B) домен, шарнірний (D) домен, який зв'язує домени C і E, C-кінцеве подовження (F-домен) (Gronemeyer and Laudet; Protein Profile 2: 1173-1308, 1995). Хоча C- і E-домени ER- α і ER- β є досить консервативними (95 % і 55 % амінокислотної ідентичності, відповідно), збереження доменів A/B, D і F є низьким (менше 30 % амінокислотної ідентичності). Обидва рецептори беруть участь в регуляції та розвитку жіночих статевих шляхів, а також відіграють різні ролі в метаболізмі центральної нервової системи, серцево-судинної системи і кісток.

Ліганд-зв'язуюча кишеня рецепторів стероїдних гормонів глибоко занурена в ліганд-зв'язуючий домен. Після зв'язування ліганд стає частиною гідрофобного ядра цього домену. Отже, більшість рецепторів стероїдних гормонів є нестабільними за відсутності гормону і потребують допомоги з боку шаперонів, таких як Hsp90, для підтримання гормонзв'язуючої компетентності. Взаємодія з Hsp90 також контролює ядерну транслокацію цих рецепторів. Зв'язування ліганда стабілізує рецептор та ініціює послідовні конформаційні зміни, які вивільняють шаперони, змінюють взаємодії між різними доменами рецепторів і ремоделюючих поверхонь взаємодії з білком, що дозволяє цим рецепторам транслокуватися в ядро, зв'язувати ДНК і брати участь у взаємодіях з комплексами ремоделювання хроматину і транскрипції апаратом. Хоча ER може взаємодіяти з Hsp90, ця взаємодія не потрібна для зв'язування гормонів і, в залежності від клітинного контексту, апо-ER може бути як цитоплазматичним, так і ядерним. Біофізичні дослідження показали, що зв'язування ДНК, а не зв'язування з лігандом, сприяє стабільності рецептора (Greenfield et al., Biochemistry 40: 6646-6652, 2001).

ER може взаємодіяти з ДНК або безпосередньо шляхом зв'язування з конкретним мотивом послідовності ДНК, званим елементом відповіді естрогену (ERE) (класичний шлях), або опосередковано через білок-білкові взаємодії (некласичний шлях) (Welboren et al., Endocrine-related Cancer 16: 1073-1089, 2009). У некласичної шляху було показано, що ER зв'язується з іншими факторами транскрипції, включаючи SP-1, AP-1 і NF- κ B. Мабуть, ці взаємодії відіграють важливу роль в здатності ER регулювати проліферацію і диференціювання клітин.

Обидва типи взаємодій ER і ДНК можуть призводити до активації гена або до репресії в залежності від транскрипційних корегуляторів, які залучаються відповідним комплексом ER-ERE (Klinge, Steroid 65: 227-251, 2000). Залучення корегуляторів в основному опосередковується двома поверхнями взаємодії білка, AF2 і AF1. AF2 знаходиться в E-доміні ER, і його конформація безпосередньо регулюється лігандом (Brzozowski et al., (1997) Nature 389: 753-758). Повні агоністи, мабуть, сприяють залученню коактиваторів, тоді як слабкі агоністи і антагоністи полегшують зв'язування корепресорів. Регулювання білка за допомогою AF1 менш зрозуміло, але може контролюватися фосфорилуванням серину (Ward and Weigel, (2009) Biofactors 35: 528-536). Один із залучених сайтів фосфорилування (S118), мабуть, контролює

транскрипційну активність ER в присутності антагоністів, таких як тамоксифен, який відіграє важливу роль в лікуванні раку молочної залози. У той час як повні агоністи, очевидно, блокують ER в певній конформації, слабкі агоністи прагнуть підтримувати ER в рівновазі між різними конформаціями, дозволяючи залежним від клітини відмінностям в репертуарах корегуляторів модулювати активність ER в залежності від клітини (Tamrazi et al., Mol. Endocrinol. 17: 2593-2602, 2003). Взаємодії ER з ДНК є динамічними і включають, але не обмежуючись цим, деградацію ER за допомогою протеасоми (Reid et al., Mol Cell 11: 695-707, 2003). Деградація ER лігандами забезпечує привабливу стратегію лікування захворювань або станів, які чутливі до естрогенів та/або стійкі до доступних антигормональних препаратів. ER-сигналінг має вирішальне значення для розвитку і підтримки жіночих репродуктивних органів, включаючи молочну залозу, для овуляції і потовщення ендометрія. ER-сигналінг також відіграє певну роль в розвитку кісткової маси, метаболізмі ліпідів, ракових захворюваннях і т.д. Приблизно 70 % раків молочної залози експресують ER-α (ER-α-позитивні), та їх зростання і виживання залежать від естрогенів. Вважається, що від сигналінгу ER-α також залежать зростання і виживання інших раків, таких як, наприклад, раки яєчників і ендометрія. Антагоніст ER-α тамоксифен використовувався для лікування раннього і прогресуючого ER-α-позитивного раку молочної залози у жінок до і після менопаузи. Фулвестрант (FASLODEX®, AstraZeneca), антагоніст ER на стероїдній основі, використовується для лікування у жінок раку молочної залози, прогресуючого незважаючи на терапію тамоксифеном (Howell A. (2006) Endocr Relat Cancer; 13: 689-706; US 6774122; US 7456160; US 8329680; US 8466139). Стероїдні і нестероїдні інгібітори ароматази також використовуються у людей для лікування раку. У деяких втіленнях стероїдні і нестероїдні інгібітори ароматази блокують продукцію естрогену з андростендіону і тестостерону у жінок в постменопаузі періоді, тим самим блокуючи залежний від ER зростання ракових пухлин. На додаток до цих антигормональних агентів прогресуючий ER-позитивний рак молочної залози в деяких випадках лікується рядом інших хімотерапевтичних засобів, таких як, наприклад, антрациліни, сполуки платини, таксани. У деяких випадках ER-позитивні раки молочної залози, які несуть генетичну ампліфікацію рецептора тирозинкінази ERB-B/HER2, лікують моноклональним антитілом трастузумабом (Herceptin®, Genentech Inc.) або низькомолекулярним інгібітором пан-ERB-B лапатиніб (TYKERB®, GlaxoSmith Kline Corp.). Незважаючи на цю батарею антигормональних, хімотерапевтичних і низькомолекулярних препаратів, а також на націлюючу терапію на основі антитіл, у багатьох жінок з ER-α-позитивним на рак молочної залози розвивається прогресуюче метастатичне захворювання, і вони потребують нових підходів до лікування. Важливо відзначити, що більшість ER-позитивних пухлин, які прогресують на існуючих антигормональних, а також інших терапіях, мабуть, залишаються залежними від ER-α відносно їх зростання і виживання. Таким чином, існує потреба в нових ER-α-націлених агентах, які мають активність в умовах метастатичного захворювання і придбаної резистентності. Одним з аспектів, описаних в даному документі, є сполуки, які є селективними модуляторами рецептора естрогену (SERM). У конкретних втіленнях SERM, описані в даному документі, є агентами, що викликають селективну деградацію рецептора естрогену (selective estrogen receptor degrader, SERD). У деяких втіленнях в клітинних аналізах сполуки, описані в даному документі, призводять до зниження стабільних рівнів ER-α (тобто до деградації ER) і можуть бути використані для лікування чутливих до естрогенів захворювань або станів та/або захворювань або станів, які розвинули резистентність до антигормональної терапії.

Більшість пацієнтів з раком молочної залози лікують агентами, які або блокують синтез естрогенів (наприклад, інгібітори ароматази; aromatase inhibitor, AI), або протидіють ефектам естрадіолу через конкурентне зв'язування ER (наприклад, тамоксифен) (Puhalla S, et al Mol Oncol 2012; 6 (2): 222-236). Незважаючи на добре задокументовану терапевтичну користь цих агентів на різних стадіях захворювання, багато ER+ раки молочної залози рецидивують, і в кінцевому підсумку пацієнти вмирають. Нещодавно повногеномне секвенування нового покоління і цілеспрямоване секвенування дозволили ідентифікувати мутації в гені ESR1 (ген рецептора естрогену альфа) в 20 % пухлин від пацієнтів з поширеним раком молочної залози, який прогресував на ендокринній терапії, в основному на інгібіторі ароматази (Li S, et al. Cell Rep (2013); 4(6): 1116-1130; Merenbakh-Lamin K, et al. Cancer Res (2013); 73(23): 6856-6864; Robinson DR, et al. Nat Genet (2013); 45(12): 1446-1451; Toy W, et al. Nat Genet (2013); 45(12): 1439-1445; Jeselsohn R, et al. Clin Cancer Res (2014); 20: 1757-1767). Ці мутації в ліганд-зв'язуючому домені (LBD) дають високу базальну активність апо-рецептора, роблячи його ліганд-незалежним і, таким чином, активним в умовах низького естрадіолу. Існує потреба в терапії, спрямованій на ER-Сигналінг, зі стійкою активністю в умовах прогресуючого захворювання після AI або лікування тамоксифеном, включаючи підгрупу пацієнтів, які несуть

ESR1-мутантні пухлини.

У деяких втіленнях сполуки формули I, описані в даному документі, використовуються в способах лікування гормон-резистентного естроген (ER)- позитивного раку молочної залози у пацієнта, що характеризується наявністю мутації в гені ESR1, при цьому зазначені способи включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I. У деяких втіленнях мутація в гені ESR1 призводить до утворення поліпептиду ER, який має амінокислотну заміну в позиції, вибраної серед амінокислотних позицій 6, 118, 269, 311, 341, 350, 380, 392, 394, 433, 463, 503, 534, 535, 536, 537, 538 і 555 в SEQ ID № 2. У деяких втіленнях зазначена мутація призводить до утворення поліпептиду ER, що має амінокислотну заміну, вибрану серед H6Y, S118P, R269C, T311M, S341L, A350E, E380Q, V392I, R394H, S433P, S463P, R503W, V534E, P535H, L536R, L536P, L536Q, Y537N, Y537C, Y537S, D538G і R555C. У деяких втіленнях пацієнт має дві або більше двох мутацій в гені ESR1.

Беручи до уваги центральну роль ER-α у розвитку і прогресуванні раку молочної залози, сполуки, описані в даному документі, можуть бути використані для лікування раку молочної залози окремо або в поєднанні з іншими агентами, які можуть модулювати інші критичні шляхи при раку молочної залози, включаючи, але не обмежуючись ними, такі агенти, які націлені на IGF1R, EGFR (рецептор епідермального фактора росту), CDK 4/6, erbB-2 і 3, вісь PI3K/AKT/mTOR, HSP90, PARP (полі(АДФ рибоза)-полімерази) або гістондеацетилази.

Враховуючи центральну роль ER-α у розвитку і прогресуванні раку молочної залози, сполуки формули I, описані в даному документі, можуть бути використані для лікування раку молочної залози або окремо, або в поєднанні з іншим агентом, використовуваним для лікування раку молочної залози, включаючи, але не обмежуючись ними, інгібітори ароматази, антрацикліни, платини, алкілюючі агенти азотисті іприти, таксани. Ілюстративні агенти, які використовуються для лікування раку молочної залози, включають, але не обмежуючись ними, інгібітори PI3K, такі як таселізіб (GDC-0032, Genentech Inc.), паклітаксел, анастрозол, екземестан, циклофосфамід, епірубіцин, фульвестрант, летрозол (FEMARA®, Novartis, Corp.), гемцитабін, трастузумаб, пегфілграстим, філграстим, тамоксифен, доцетаксел, тореміфен, вінорелбін, капецитабін (XELODA®, Roche), іксабепілон, а також інші, описані в даному документі.

Зв'язані з ER захворювання або стани включають дисфункцію ER-α, пов'язану з раком (рак кістки, рак молочної залози, рак легені, колоректальний рак, рак ендометрія, рак передміхурової залози, рак яєчника і матки), дефектами центральної нервової системи (алкоголізм, мігрень), дефектами серцево-судинної системи (аневризма аорти, ризик інфаркту міокарда, склероз аортального клапана, серцево-судинне захворювання, захворювання коронарних артерій, гіпертонія), дефектами гематологічної системи (тромбоз глибоких вен), імунними та запальними захворюваннями (хвороба Грейвса, артрит, множинний склероз, цироз), сприйнятливостю до інфекції (гепатит В, хронічне захворювання печінки), метаболічними дефектами (щільність кісткової тканини, холестази, гіпоспадія, ожиріння, остеоартрит, остеопенія, остеопороз), неврологічними дефектами (хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, мігрень, запаморочення), психічними дефектами (нервова анорексія, синдром дефіциту уваги і гіперактивності (англ. attention deficit hyperactivity disorder, ADHD), деменція, тяжкий депресивний розлад, психоз) і репродуктивними дефектами (вік менархе, ендометріоз, безпліддя).

У деяких втіленнях сполуки, розкриті в даному документі, використовуються в лікуванні у ссавця захворювання або стану, залежного від рецептора естрогену або опосередкованого рецептором естрогену.

У деяких втіленнях сполуки, описані в даному документі, використовуються для лікування раку у ссавця. У деяких втіленнях раком є рак молочної залози, рак яєчників, рак ендометрія, рак передміхурової залози або рак матки. У деяких втіленнях раком є рак молочної залози, рак легені, рак яєчників, рак ендометрія, рак передміхурової залози або рак матки. У деяких втіленнях раком є рак молочної залози. У деяких втіленнях раком є гормонозалежний рак. У деяких втіленнях раком є рак, залежний від рецептора естрогену. У деяких втіленнях раком є рак, чутливий до естрогенів. У деяких втіленнях рак стійкий до антигормонального лікування. У деяких втіленнях раком є чутливий до естрогену рак або залежний від рецептора естрогену рак, який стійкий до антигормонального лікування. У деяких втіленнях раком є чутливий до гормону рак або залежний від гормонального рецептора рак, який стійкий до антигормонального лікування. У деяких втіленнях антигормональне лікування включає лікування щонайменше одним агентом, вибраним серед тамоксифену, фульвестранту, стероїдних інгібіторів ароматази і нестероїдних інгібіторів ароматази.

У деяких втіленнях сполуки, описані в даному документі, використовуються для лікування метастатичного раку молочної залози, позитивного за гормональним рецептором, у жінок в

постменопаузі з прогресуванням захворювання після терапії антиестрогенами.

У деяких втіленнях сполуки, описані в даному документі, використовуються для лікування гормонозалежного доброякісного або злоякісного захворювання молочної залози або репродуктивного тракту у ссавця. У деяких втіленнях доброякісне або злоякісне захворювання є раком молочної залози.

У деяких втіленнях сполука, що використовується в будь-якому з описаних в даному документі способів, являє собою агент, що викликає деградацію рецептора естрогену; антагоніст рецептора естрогену; має мінімальну або незначну агоністичного активність рецептора естрогену; або їх комбінацію.

У деяких втіленнях способи лікування сполуками, описаними в даному документі, включають режим лікування, який включає проведення радіаційної терапії ссавця.

У деяких втіленнях способи лікування сполуками, описаними в даному документі, включають введення сполуки до або після хірургічної операції.

У деяких втіленнях способи лікування сполуками, описаними в даному документі, включають введення ссавцю щонайменше одного додаткового протиракового агента.

У деяких втіленнях сполуки, описані в даному документі, використовуються для лікування раку у ссавця, де ссавцю раніше не проводилася хіміотерапія.

У деяких втіленнях сполуки, описані в даному документі, використовуються в лікуванні раку у ссавця. У деяких втіленнях сполуки, описані в даному документі, використовуються для лікування раку у ссавця, де у ссавця лікують рак щонайменше одним протираковим агентом. В одному втіленні рак є гормоностійким раком.

У деяких втіленнях сполуки, описані в даному документі, використовуються в лікуванні або профілактиці у ссавців захворювань або станів матки. У деяких втіленнях захворювання або стан матки являє собою лейоміому, лейоміому матки, гіперплазію ендометрія або ендометріоз. У деяких втіленнях захворювання або стан матки являє собою ракове захворювання або стан матки. У деяких інших втіленнях захворювання або стан матки є незлоякісним захворюванням або станом матки.

У деяких втіленнях сполуки, описані в даному документі, використовуються для лікування ендометріозу у ссавців.

У деяких втіленнях сполуки, описані в даному документі, використовуються в лікуванні лейоміоми у ссавця. У деяких втіленнях лейоміома являє собою лейоміому матки, лейоміому стравоходу, шкірну лейоміому або лейоміому тонкого кишечника. У деяких втіленнях сполуки, описані в даному документі, використовуються для лікування у ссавця фіброми. У деяких втіленнях сполуки, описані в даному документі, використовуються в лікуванні у ссавця фіброми матки.

Інше втілення даного винаходу відноситься до сполуки, описаної в даному документі, для застосування як терапевтично активної речовини.

Інше втілення даного винаходу відноситься до сполуки, описаної в даному документі, для застосування в лікуванні пов'язаного з ER захворюванням або порушенням.

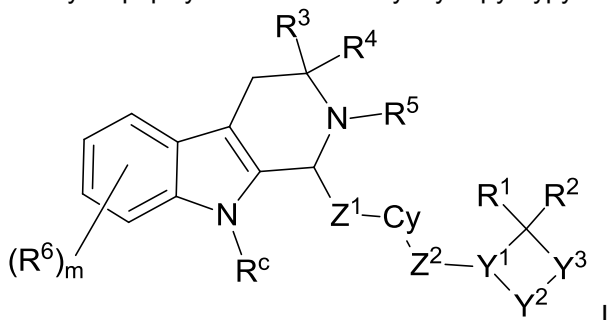
Інше втілення даного винаходу відноситься до застосування сполуки, описаної в даному документі, для лікування пов'язаного з ER захворюванням або порушенням.

Інше втілення даного винаходу відноситься до застосування сполуки, описаної в даному документі, для виготовлення лікарського препарату, який можна використовувати для лікування пов'язаного з ER захворюванням або порушенням.

СПОЛУКИ ТЕТРАГІДРО-ПІРИДО[3,4-В]ІНДОЛ-1-ІЛУ

Даний винахід передбачає сполуки тетрагідро-пірідо[3,4-б]індол-1-ілу формули I, включаючи формули Ia-Ig, та їх фармацевтичні композиції, які потенційно можна використовувати для лікування захворювань, станів та/або порушень, модульованих рецептором естрогену альфа (ERα).

Сполуки формули I мають наступну структуру:



та її стереоізомерів, таутомерів або фармацевтично прийнятних солей, де:

Y¹ являє собою CR^b або N;

Y² являє собою -(CH₂)-, -(CH₂CH₂)- або NR^a;

Y³ являє собою NR^a або C(R^b)₂;

5 де один з Y¹, Y² і Y³ являє собою N або NR^a;

R^a вибраний серед наступних замісників: H, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, пропаргіл, C₃-C₆ циклоалкіл і C₃-C₆ гетероцикліл, можливо, заміщений одною або більше ніж одною групою, незалежно вибраною серед F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH₃ і SO₂CH₃;

10 R^b незалежно вибраний серед наступних замісників: H, -O(C₁-C₃ алкіл), C₁-C₆ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, пропаргіл, -(C₁-C₆ алкілділ)-(C₃-C₆ циклоалкіл), C₃-C₆ циклоалкіл і C₃-C₆ гетероцикліл, можливо, заміщений одною або більше ніж одною групою, незалежно вибраною серед F, Cl, Br, I, CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, OH, OCH₃ і SO₂CH₃;

15 R^c вибраний серед наступних замісників: H, C₁-C₆ алкіл, аліл, пропаргіл, можливо, заміщений одною або більше ніж одною групою, незалежно вибраною серед F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH₃ і SO₂CH₃;

Z¹ вибраний серед CR^aR^b, C(O) і зв'язку;

Су вибраний серед наступних замісників: C₆-C₂₀ арилділ, C₃-C₁₂ карбоциклділділ, C₂-C₂₀ гетероциклділділ і C₁-C₂₀ гетероарилділділ;

20 Z² вибраний серед O, S, NR^a, C₁-C₆ алкілділу, C₁-C₆ фторалкілділу, O-(C₁-C₆ алкілділу), O-(C₁-C₆ фторалкілділу), C(O) і зв'язку;

R¹, R², R³ і R⁴ незалежно вибрані серед наступних замісників: H, F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, циклопропіл, циклопропіламід, циклобутил, оксетаніл, азетидиніл, 1-метилазетидин-3-іл)окси, N-метил-N-оксетан-3-іламіно, азетидин-1-ілметил, бензилоксифеніл, піролідін-1-іл, піролідін-1-іл-метанон, піперазин-1-іл, морфолінометил, морфолінометанон і морфоліно;

35 R⁵ вибраний серед наступних замісників: H, C₁-C₉ алкіл, C₃-C₉ циклоалкіл, C₃-C₉ гетероцикл, C₆-C₉ арил, C₆-C₉ гетероарил, -(C₁-C₆ алкілділ)-(C₃-C₉ циклоалкіл), -(C₁-C₆ алкілділ)-(C₃-C₉ гетероцикл), C(O)R^b, C(O)NR^a, SO₂R^a і SO₂NR^a, можливо, заміщений одним або більше ніж одним з наступних замісників: галоген, CN, OR^a, N(R^a)₂, C₁-C₉ алкіл, C₃-C₉ циклоалкіл, C₃-C₉ гетероцикл, C₆-C₉ арил, C₆-C₉ гетероарил, C(O)R^b, C(O)NR^a, SO₂R^a і SO₂NR^a;

40 R⁶ вибраний серед наступних замісників: F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, циклопропіл, циклопропіламід, циклобутил, оксетаніл, азетидиніл, 1-метилазетидин-3-іл)окси, N-метил-N-оксетан-3-іламіно, азетидин-1-ілметил, бензилоксифеніл, піролідін-1-іл, піролідін-1-іл-метанон, піперазин-1-іл, морфолінометил, морфолінометанон і морфоліно; i

50 m вибраний серед 0, 1, 2, 3 і 4;

55 де алкілділ, фторалкілділ, арилділ, карбоциклділділ, гетероциклділділ і гетероарилділділ, можливо, заміщені одною або більше ніж одною групою, незалежно вибраною серед наступних замісників: F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂,

5

Сполуки формули Ia-k мають наступні структури:



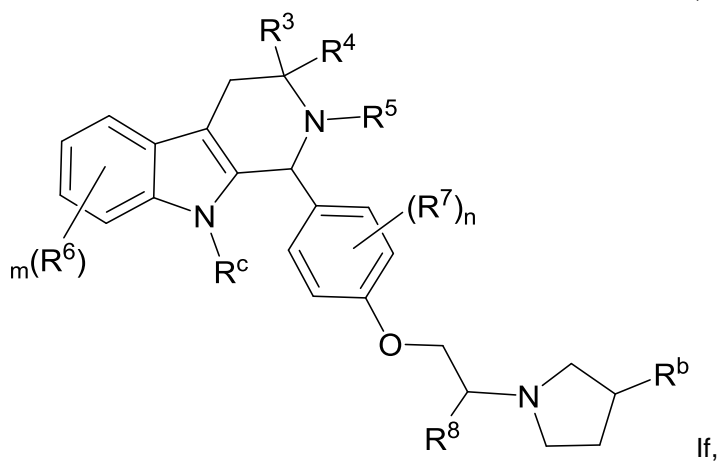
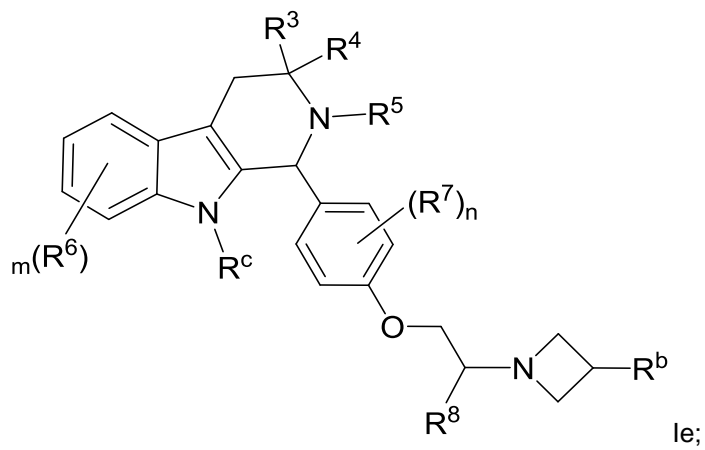
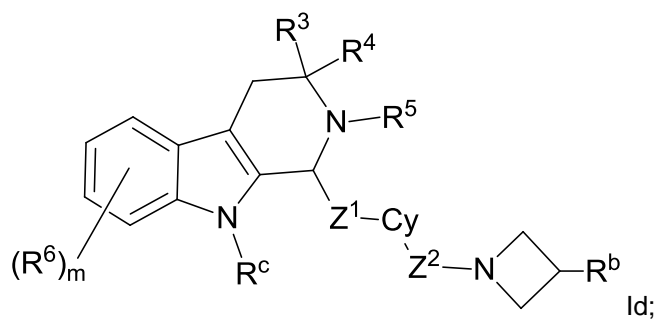
10

15

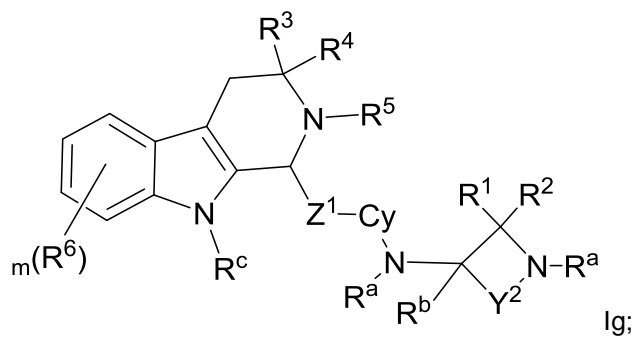
20

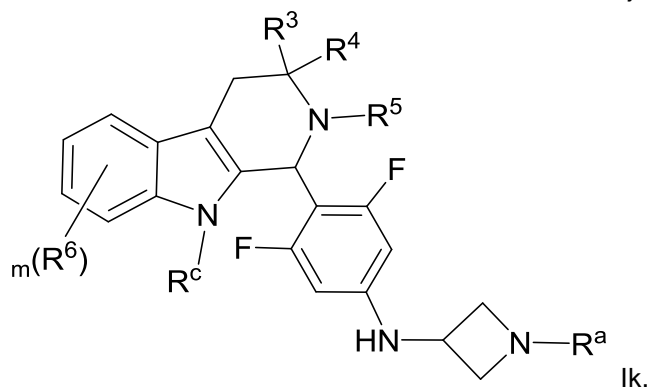
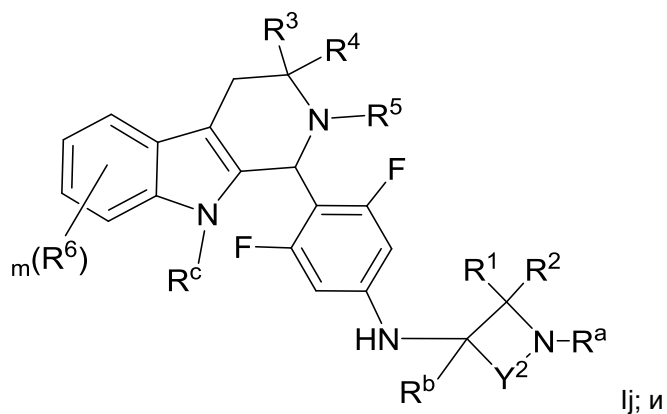
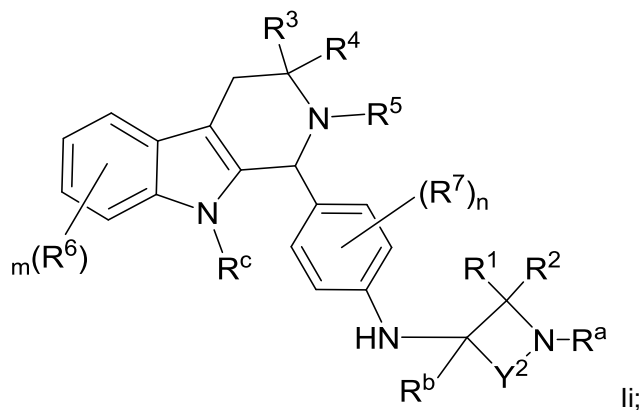
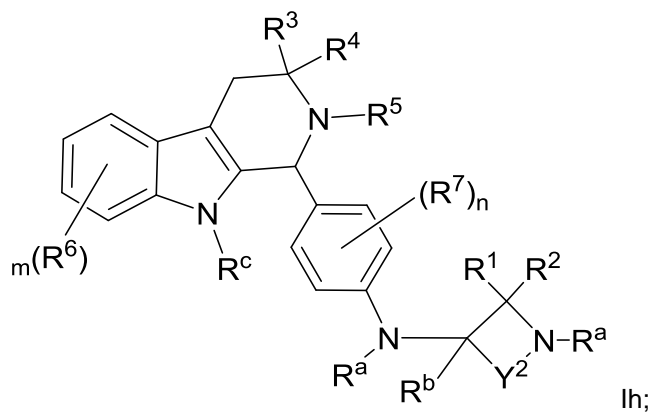
n вибраний серед 0, 1, 2, 3 і 4;





де R⁸ являє собою H або -CH₃;





5 Ілюстративні втілення сполук формули I включають такі, в яких Y^1 являє собою CR^b , а Y^3 являє собою NR^a .

Ілюстративні втілення сполук формули I включають такі, в яких Y^1 являє собою N, а Y^3 являє собою $C(R^b)_2$.

10 Ілюстративні втілення сполук формули I включають такі, в яких Y^2 являє собою $-(CH_2)-$.

Ілюстративні втілення сполук формули I включають такі, в яких Y^2 являє собою $-(CH_2CH_2)-$.

Ілюстративні втілення сполук формули I включають такі, в яких R^c являє собою H.

Ілюстративні втілення сполук формули I включають такі, в яких Су являє собою C₆–C₂₀ арилдііл, C₆–C₂₀ арилдііл являє собою фенілдііл, а фенілдііл заміщений одним або більше ніж одним F.

Ілюстративні втілення сполук формули I включають такі, в яких R¹ і R² являють собою H.

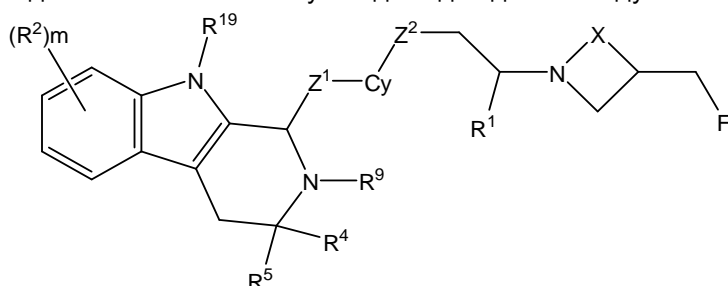
Ілюстративні втілення сполук формули I включають такі, в яких R³ являє собою H, а R⁴ являє собою -CH₃.

Ілюстративні втілення сполук формули I включають такі, в яких R⁵ являє собою C₁–C₆ фторалкіл.

Ілюстративні втілення сполук формули I включають такі, в яких m складає 0.

Даний винахід також передбачає сполуки тетрагідро-пірідо[3,4-b]індол-1-ілу формули XI, включаючи формулу XIa, та їх фармацевтичні композиції, які потенційно можна використовувати для лікування захворювань, станів та/або порушень, модульованих рецептором естрогену альфа (ERα).

У деяких втіленнях сполука відповідно до винаходу має наступну структуру формули (XI):



Формула (XI);

де:

Z¹ і Z² незалежно вибрані серед -O-, -(CH₂)-, -C(O)- або зв'язку;

Су являє собою C₆–C₂₀ арил, C₃–C₁₂ карбоцикліл, C₂–C₂₀ гетероцикліл або C₁–C₂₀ гетероарил;

X являє собою -(CH₂)- або -(CH₂CH₂)-;

R¹ вибраний серед H, F, Cl, -CN, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(CF₃)OH, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂CHF₂, -CF₃, -CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃ і -C(O)N(CH₃)₂;

кожний з R² незалежно вибраний серед наступних замісників: галоген, -CN, -OR¹⁰, -NR¹³R¹⁴, C₁–C₆ алкіл, C₃–C₈ карбоцикліл, -C₁–C₆ алкіл-ОН, C₃–C₈ карбоцикліл-ОН, -OC₂–C₆ алкіл-ОН, C₁–C₆ фторалкіл, C₃–C₈ фторкарбоцикліл, -C(=O)OR¹², -NHC(=O)R¹¹, -C(=O)NHR¹², -SO₂R¹¹, -NHSO₂R¹¹ і -SO₂NHR¹²;

кожний з R⁴ і R⁵ незалежно вибраний серед наступних замісників: C₁–C₆ алкіл, C₃–C₈ карбоцикліл, -C₁–C₆ алкіл-ОН, C₃–C₈ карбоцикліл-ОН, C₁–C₆ фторалкіл, C₃–C₈ фторкарбоцикліл, -C(=O)OR¹²;

R⁹ незалежно вибраний серед наступних замісників: C₁–C₆ алкіл, C₃–C₈ карбоцикліл, -C₁–C₆ алкіл-ОН, C₃–C₈ карбоцикліл-ОН, C₁–C₆ фторалкіл, C₃–C₈ фторкарбоцикліл, C₂–C₉ гетероцикліл, C₆–C₁₀ арил і C₁–C₁₀ гетероарил;

R¹⁹ незалежно вибраний серед наступних замісників: H, C₁–C₆ алкіл, C₃–C₈ карбоцикліл, -C₁–C₆ алкіл-ОН, C₃–C₈ карбоцикліл-ОН, C₁–C₆ фторалкіл, C₃–C₈ фторкарбоцикліл, -C(=O)OR¹², -C(=O)NHR¹², -SO₂R¹¹, -NHSO₂R¹¹, -SO₂NHR¹², C₆–C₁₀ арил і C₁–C₁₀ гетероарил;

кожний з R¹⁰ незалежно вибраний з H, C₁–C₄ алкілу і C₁–C₄ фторалкілу;

кожний з R¹¹ незалежно вибраний з C₁–C₄ алкілу і C₁–C₄ фторалкілу;

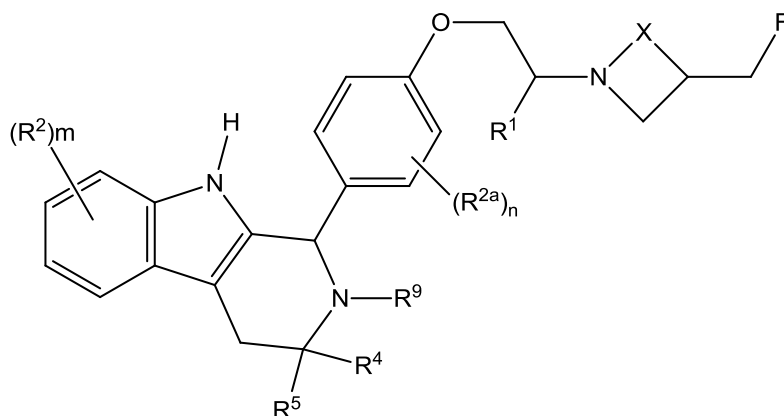
кожний з R¹² незалежно вибраний з H, C₁–C₄ алкілу і C₁–C₄ фторалкілу;

кожний з R¹³ і кожний з R¹⁴ незалежно вибрані серед H і C₁–C₄ алкілу; і

m складає 0, 1, 2 або 3;

або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків.

У деяких втіленнях сполука формули (XI) має структуру формули (XIa):



Формула (XIa);

де R^{2a} незалежно являє собою H або F, n складає 0, 1 або 2, а R^4 і R^5 незалежно являють собою H або метил.

В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де Z^1 являє собою зв'язок. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де Z^1 являє собою -O-. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де Z^1 являє собою $-(CH_2)-$. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де Z^1 являє собою $-C(O)-$. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де Z^2 являє собою зв'язок. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де Z^2 являє собою -O-. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де Z^2 являє собою $-(CH_2)-$. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де Z^2 являє собою $-C(O)-$. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де S_u являє собою C_6-C_{20} арил. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де S_u являє собою фенол. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де S_u являє собою C_3-C_{12} карбоцикліл. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де S_u являє собою циклогексил. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де S_u являє собою C_2-C_{20} гетероцикліл. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де S_u являє собою піразиніл. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де S_u являє собою піперидиніл. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де S_u являє собою C_1-C_{20} гетероарил. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де S_u являє собою тiazоліл. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де S_u являє собою оксазоліл. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де S_u являє собою піридил. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де R^1 являє собою H. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де R^1 являє собою $-CH_3$. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де X являє собою $-(CH_2)-$. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де X являє собою $-(CH_2)-$, а R^1 являє собою H. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де X являє собою $-(CH_2CH_2)-$. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де X являє собою $-(CH_2CH_2)-$, а R^1 являє собою H. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де X являє собою $-(CH_2CH_2)-$, а R^1 являє собою $-CH_3$.

В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де Z^1 являє собою зв'язок, Z^2 являє собою -O-, S_u являє собою фенол, X являє собою $-(CH_2)-$, а R^1 являє собою H. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де Z^1 являє собою зв'язок, Z^2 являє собою -O-, S_u являє собою фенол, X являє собою $-(CH_2CH_2)-$, а R^1 являє собою H. В деяких втіленнях представлено сполуку формули (XI), де Z^1 являє собою зв'язок, Z^2 являє собою -O-, S_u являє собою фенол, X являє собою $-(CH_2CH_2)-$, а R^1 являє собою $-CH_3$.

БІОЛОГІЧНА ОЦІНКА

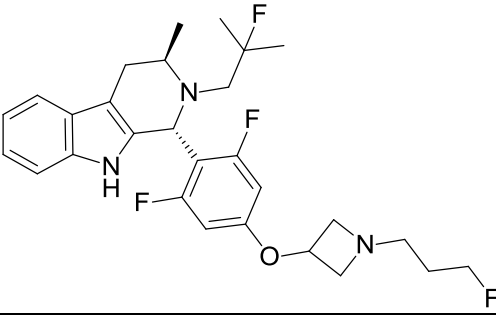
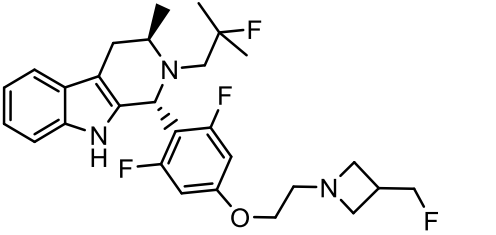
Відносні активності сполук формули I в якості інгібіторів ферментативної активності (або іншої біологічної активності) можуть бути встановлені шляхом визначення концентрацій, при яких кожна сполука інгібує активність в заздалегідь певній мірі, а потім порівняння цих результатів. Як правило, переважним є визначення концентрації, яка на 50 % інгібує активність в біохімічному аналізі, тобто визначення 50 % інгібуючої концентрації, або "IC₅₀". Визначення значень IC₅₀ можна здійснити за використанням стандартних методик, відомих в даній області. Як правило, IC₅₀ можна визначити шляхом вимірювання активності даного ферменту в присутності діапазону концентрацій досліджуваного інгібітора. Експериментально одержані значення активності ферменту потім наносять на графік відносно використовуваних концентрацій інгібітора. Концентрацію інгібітора, яка дає 50 % ферментативну активність (у порівнянні з активністю за відсутності будь-якого інгібітора), беруть в якості значення IC₅₀. Аналогічно, інші інгібуючі концентрації можуть бути визначені за допомогою відповідних визначень активності. Наприклад, в деяких ситуаціях може бути бажаним визначення 90 %

інгібуючої концентрації, тобто IC₉₀, і т.д.

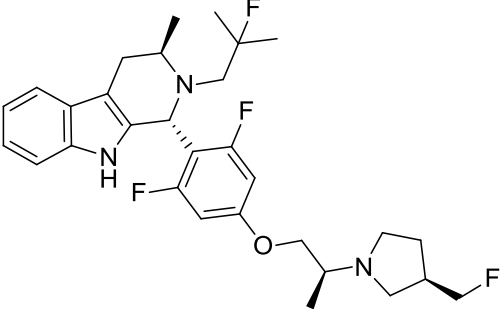
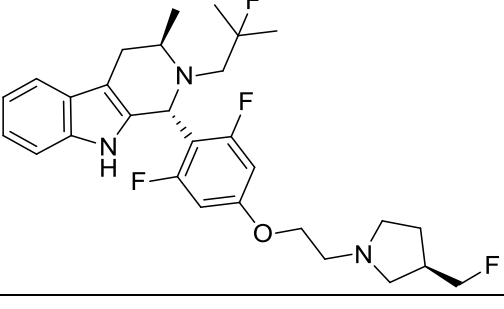
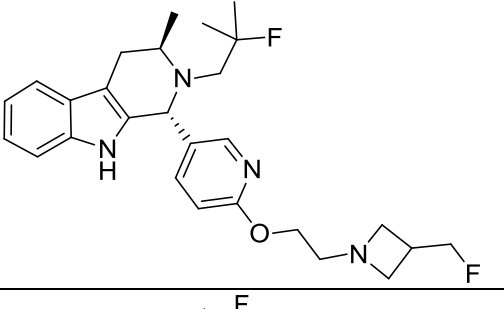
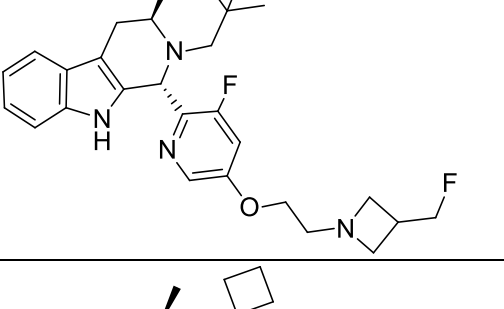
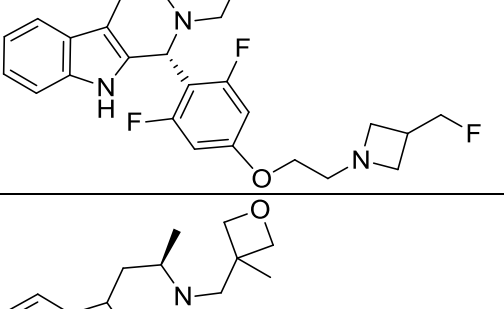
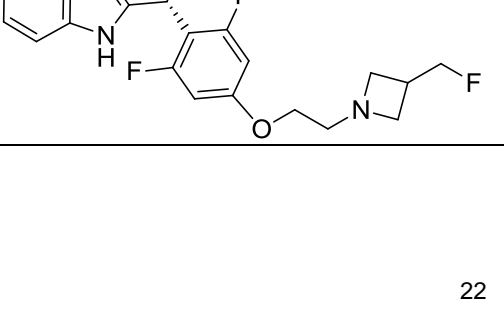
Проліферацію клітин, цитотоксичність і життєздатність клітин під впливом сполук формули I можна виміряти за допомогою люмінесцентного аналізу життєздатності клітин CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (Promega Corp.). Цей аналіз CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay являє собою гомогенний спосіб визначення числа життєздатних клітин в культурі на основі кількісної оцінки присутнього АТФ, індикатора метаболічно активних клітин. Аналіз CellTiter-Glo® призначений для використання в багатолункових форматах, що робить його ідеальним для автоматизованого скринінгу з високою пропускну здатністю (high-throughput screening, HTS), аналізу проліферації клітин і цитотоксичності. Процедура гомогенного аналізу включає додавання єдиного реагенту (CellTiter-Glo® Reagent) безпосередньо до клітин, культивованих в середовищі, доповненому сироваткою. Промивання клітин, видалення середовища і багаторазові етапи піпетування не потрібні. Система виявляє всього 15 клітин/лунка в 384-лунковому форматі через 10 хвилин після додавання реагенту і змішування.

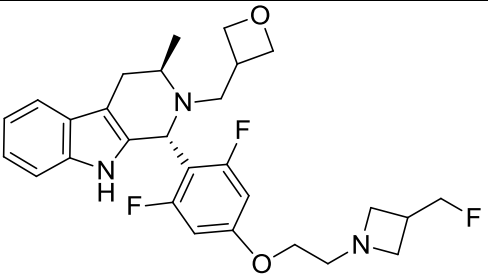
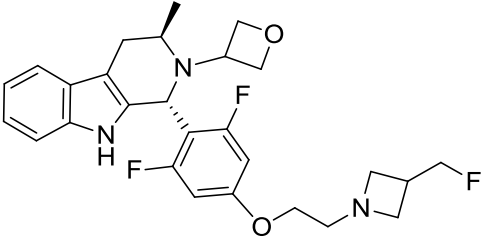
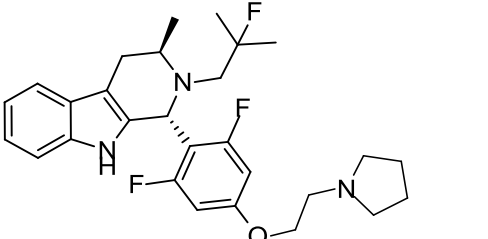
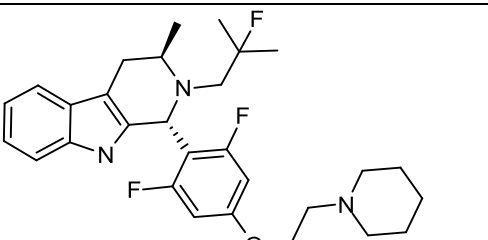
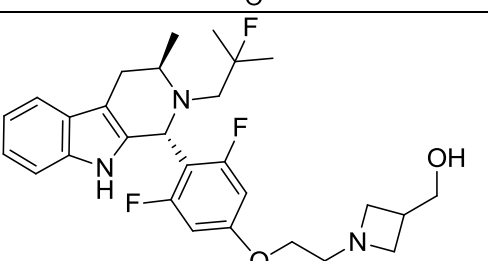
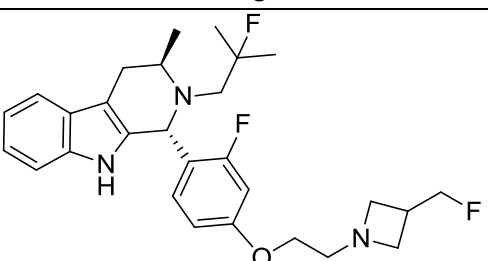
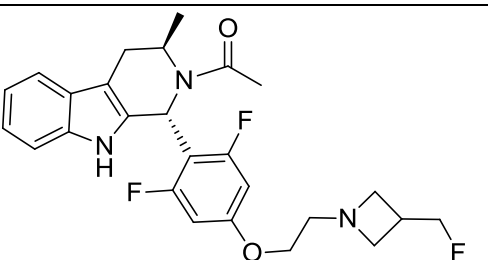
Всі ілюстративні сполуки формули I в таблицях 1 і 2 були виготовлені і охарактеризовані шляхом PXMC [M+H]⁺ (рідинної хроматографії з мас-спектроскопією) з детектуванням іона-попередника. Всі ілюстративні сполуки формули I в таблицях 1 і 2 були випробувані на зв'язування з ERα (рецептором естрогену альфа) і на біологічну активність відповідно до аналізів, протоколів та процедур, описаних в прикладах 901-907. Значення ER-альфа MCF7 HCS S_{inf} (%) в таблиці 1 вимірювали за допомогою високоточного аналізу деградації на основі флуоресцентної візуалізації ERα в клітинах раку молочної залози (Breast Cancer Cell ERα High Content Fluorescence Imaging Degradation Assay), описаного в прикладі 901. Значення ER-альфа MCF7 HCS EC₅₀ (мкМ) в таблицях 1 і 2 вимірювали за допомогою аналізів проліферації клітин in vitro, описаних в прикладах 902 і 903. Аналізи повної маси матки щура, описані в прикладах 906 і 907, дозволяють швидко визначати антагоністичну активність сполук в тканині, відповідає на ER (незріла матка щури), при конкуренції з нативним ER-лігандом естрадіолом, тобто в режимі антагоніста (Ashby, J.; et al (1997) Regulatory toxicology and pharmacology: RTP, 25 (3): 226-31). Ілюстративні сполуки формули I в таблицях 1 і 2 мають наступні структури, відповідні назви (ChemBioDraw, версія 12.0.2, і CambridgeSoft Corp., Кембридж, Массачусетс, США) і біологічну активність. Якщо з сполукою формули I або проміжним продуктом пов'язана більш ніж одна назва, то хімічна структура визначає сполуку.

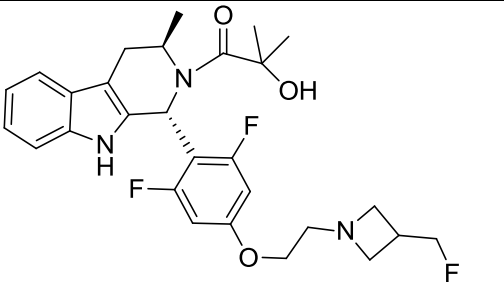
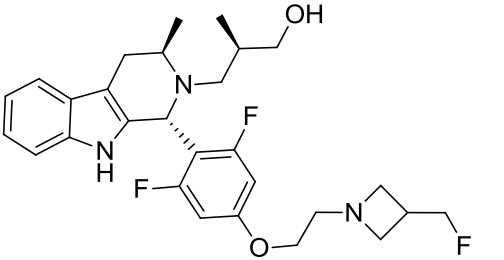
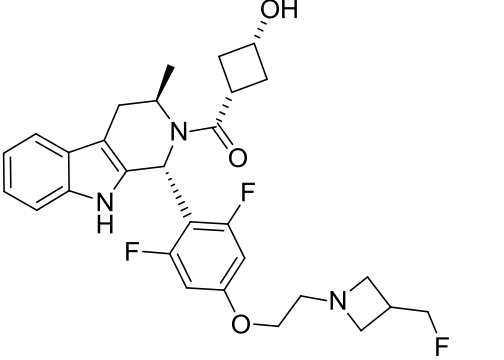
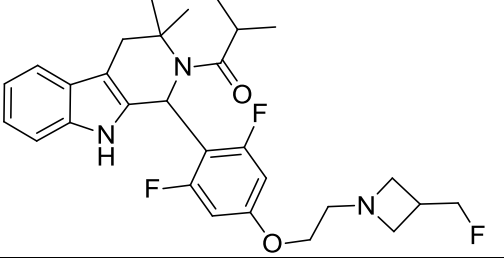
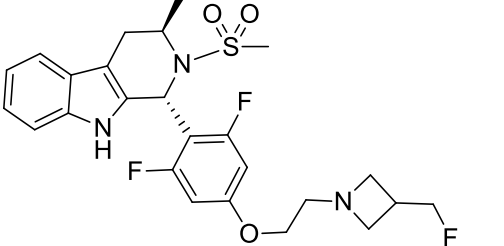
Таблиця 1

№	Структура	Назва	ER-альфа MCF7 HCS EC ₅₀ (мкМ)	ER-альфа MCF7 HCS S _{inf} (%)
101		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000049	-100
102		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000014	-98,9 %

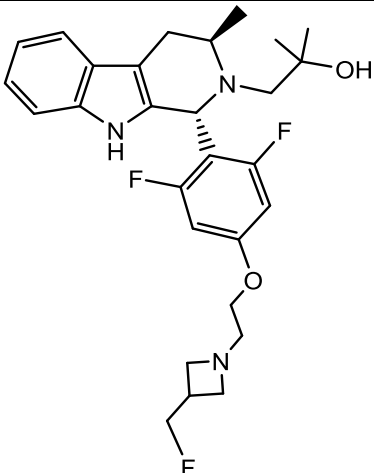
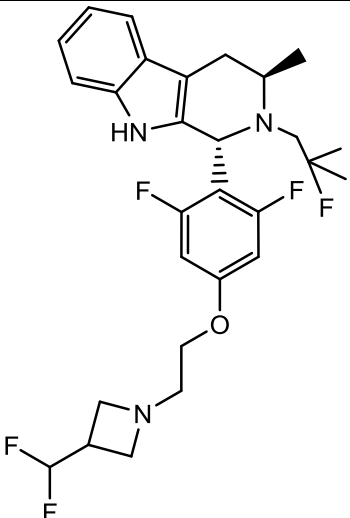
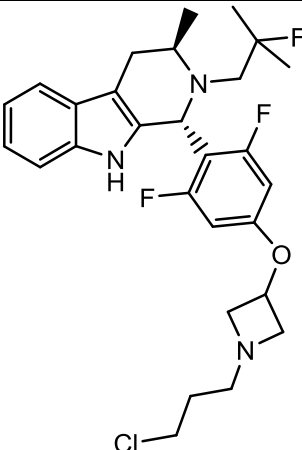
103		1-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-метилпропан-1-он	0,00011	-91,8 %
104		1-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-он	0,000043	-95,4 %
105		(1R, 3R)-1-(4-(2-(3-(диформетил)азетидин-1-іл)етокси)-2,6-дифторфеніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000027	-94 %
106		(1R, 3R)-1-(4-((1-(3-хлорпропіл)азетидин-3-іл)окси)-2,6-дифторфеніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000142	-90,4 %
107		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-пропілазетидин-3-іл)окси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000024	-97,6 %

108		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((S)-2-((R)-3-(фторметил)піролідин-1-іл)пропокси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,00011	-79,3 %
109		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-((R)-3-(фторметил)піролідин-1-іл)етокси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000050	-86,5 %
110				
111		(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-1-(6-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)піридин-3-іл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000898	-96,8
112		(1S, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-1-(3-фтор-5-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)піридин-2-іл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000092	-93,9
113		(1R, 3R)-2-(циклобутилметил)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,00618	-94,8
114		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-2-((3-метилоксетан-3-іл)метил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000715	-97,8

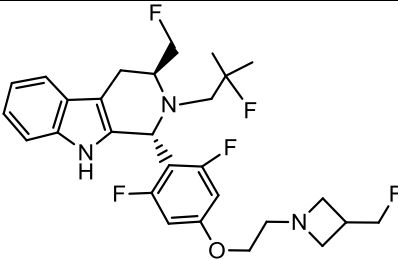
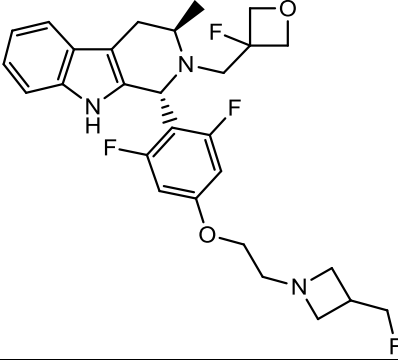
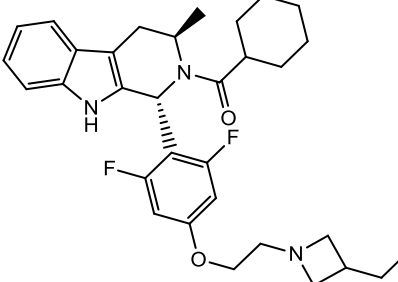
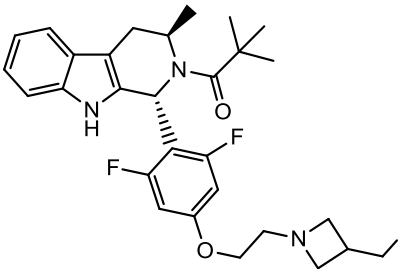
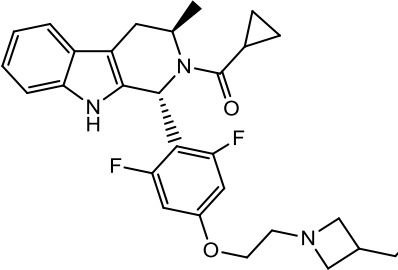
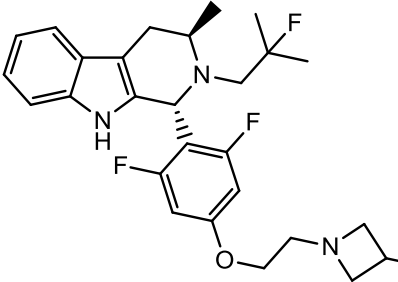
115		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-2-(оксетан-3-іл)метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,0231	-95,5
116		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-2-(оксетан-3-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,0414	-85
117		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000171	-71,7
118		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(піперидин-1-іл)етокси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000488	-72,2
119		(1-(2-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)фенокси)етил)азетидин-3-іл)метанол	0,00198	-71,3
120		(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-1-(2-фтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,0000562	-96,3
121		1-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)етанон	0,008	-91

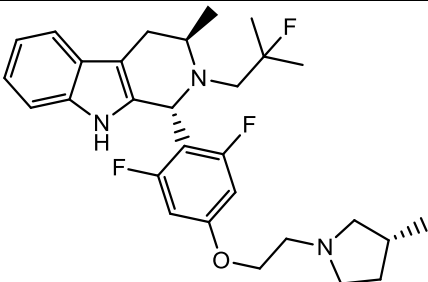
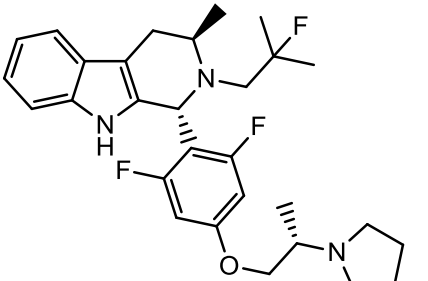
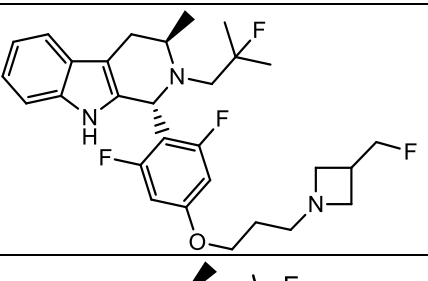
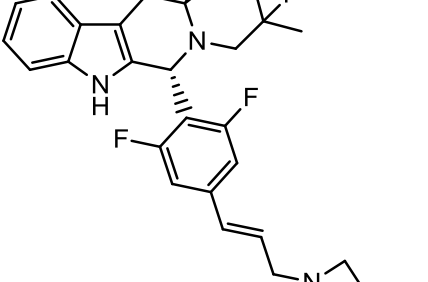
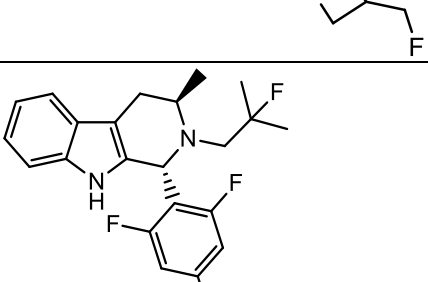
122		1-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-гідрокси-2-метилпропан-1-он	0,0014	-97,8
123		(R)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-метилпропан-1-ол	0,00104	-96,1
124		((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)((1s, 3S)-3-гідроксициклобутил)метанон	0,135	-75
125		1-(1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3,3-диметил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-метилпропан-1-он	0,0744	-90
126		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-2-(метилсульфоніл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000469	-94,4

Таблиця 2

№	Структура	Назва	ER- альфа MCF7 HCS EC ₅₀ (мкМ)	РХМС [M+H] ⁺
127		1-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2-метилпропан-2-ол	0,000641	502,6
128		(1R, 3R)-1-[4-[2-[3-(дифторметил)азетидин-1-іл]етокси]-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000064	522,3
129		(1R, 3R)-1-[4-[1-(3-хлорпропіл)азетидин-3-іл]окси-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,00017	522,2

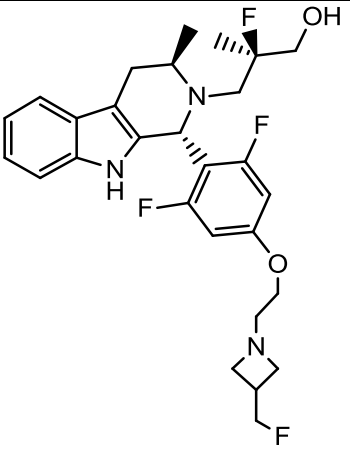
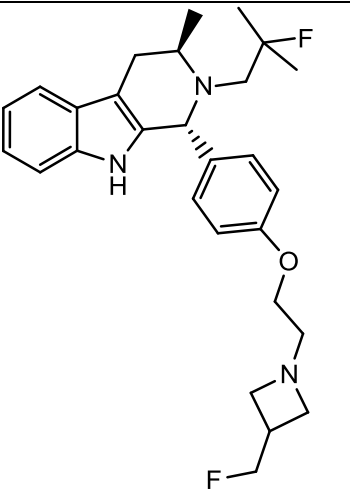
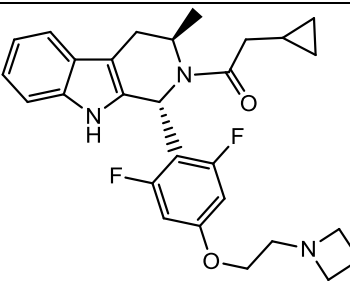
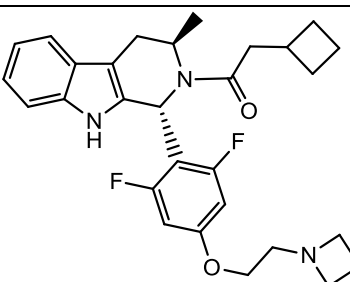
130		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-(1-пропілазетидин-3-іл)окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,0000504	486,3
131		((1S, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-піrido[3,4- <i>b</i>]індол-3-іл)метанол	0,000146	520,3
132		(1R, 3R)-1-[4-(азетидин-3-ілокси)-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,00031	444,2
133		(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-1-(2-фтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-піrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,0000562	486,3
134		(1R, 3R)-2-циклобутил-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,000542	484,3

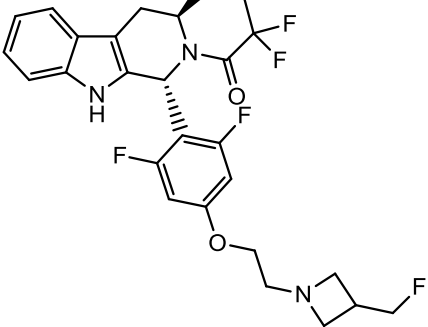
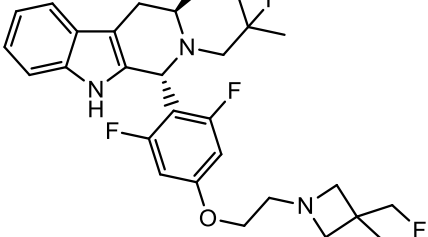
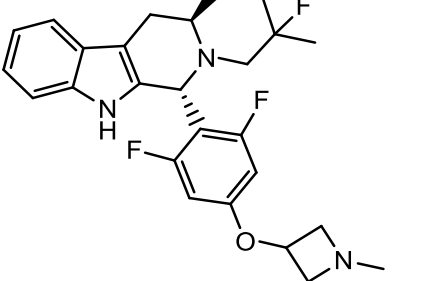
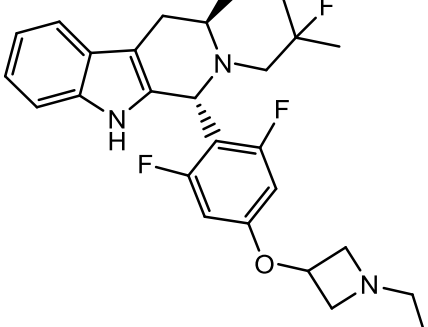
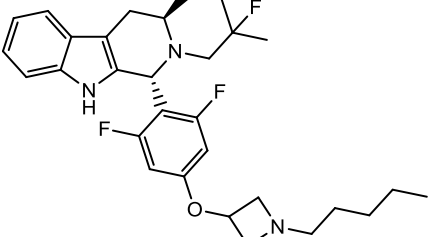
135		(1R, 3S)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-(фторметил)-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,0000973	522,3
136		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-2-[(3-фтороксетан-3-іл)метил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,000114	518,3
137		циклогексил((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4- <i>b</i>]індол-2(9H)-іл)метанон	0,028	540,4
138		1-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол-2-іл]-2,2-диметилпропан-1-он	0,000491	514,3
139		циклопропіл((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4- <i>b</i>]індол-2(9H)-іл)метанон	0,00248	498,2
140		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-(3-метилазетидин-1-іл)етокси]феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,00013	486,4

141		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-((R)-3-метилпіролідин-1-іл)етокси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000151	500,2
142		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[(2S)-2-піролідин-1-ілпропокси]феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол	0,000090	500,3
143		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[3-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]пропокси]феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол	0,000078	518,4
144		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[(E)-3-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]проп-1-еніл]феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол	0,000144	500,1
145		N-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,000096	503,3

146		(1R, 3R)-2-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-б]індол	0,01	534,3
147		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-2-(2,2-диметилпропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-б]індол	0,000698	500,3
148		циклобутил-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-б]індол-2-іл]метанон	0,00147	512,3
149		циклопентил-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-б]індол-2-іл]метанон	0,00216	526,4
150		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[(3S)-3-метилпіролідин-1-іл]етокси]феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-б]індол	0,000483	500,2

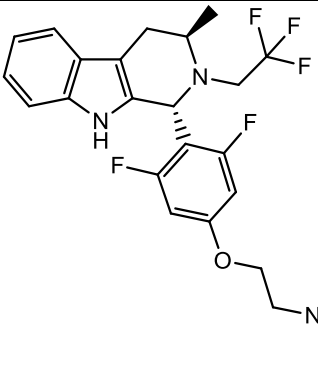
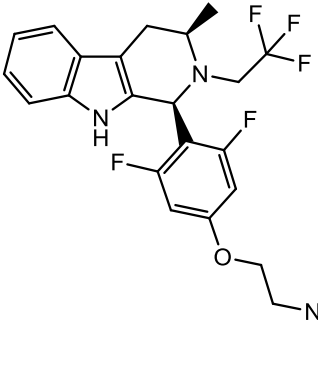
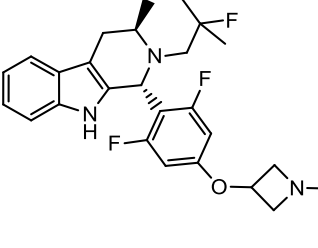
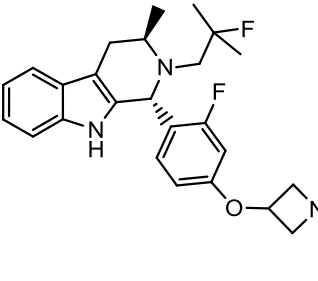
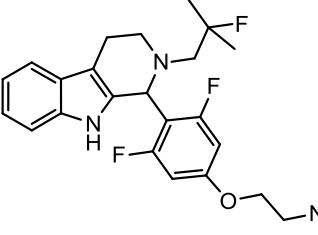
151		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[(2R)-2-піролідин-1-ілпропокси]феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,000156	500,1
152		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[(1-пропілазетидин-3-іл)метокси]феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,000362	500,3
153		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-2-[(1-фторциклобутил)метил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,000221	516,3
154		(S)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1Н-піридо[3,4- <i>b</i>]індол-2(9Н)-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0000333	520,3

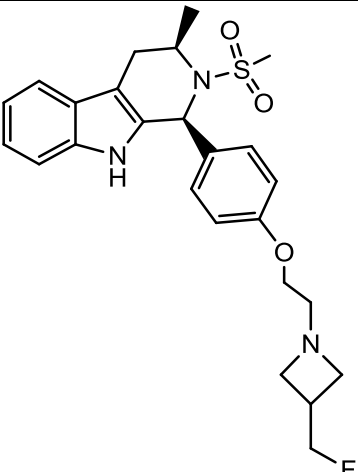
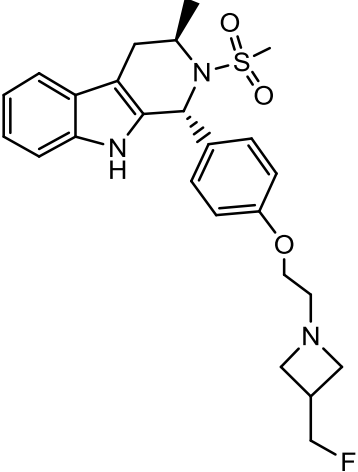
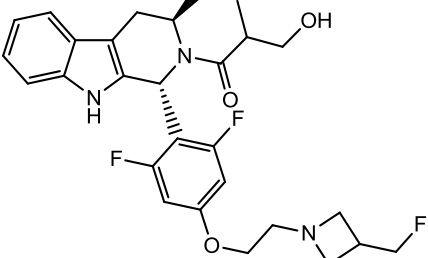
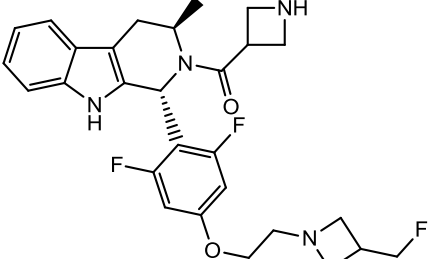
155		(2R)-3-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол-2-іл]-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0000799	520,3
156		(1R, 3R)-1-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,000335	468,3
157		2-циклопропіл-1-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол-2-іл]етанон	0,005	512,4
158		2-циклобутил-1-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол-2-іл]етанон	0,01	526,4

159		1-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2,2-дифторпропан-1-он	0,000147	522,3
160		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000285	518,4
161		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-(1-метилазетидин-3-іл)окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,0000413	458,3
162		(1R, 3R)-1-[4-(1-етилазетидин-3-іл)окси-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,0000528	472,2
163		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-(1-пентилазетидин-3-іл)окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000457	513,9

164		(1R, 3R)-1-[4-[1-(циклопропілметил)азетиди н-3-іл]окси-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,000216	498,4
165		(1R, 3R)-1-[4-[1-(циклопентилметил)азетиди н-3-іл]окси-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,002	526,5
166		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(2-фторетил)азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,000175	490,4
167		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-(1-проп-2-інілазетидин-3-іл)окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,000083	482,3
168		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-(1-ізопропілазетидин-3-іл)окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,000122	486,4

169		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-(1-ізобутилазетидин-3-іл)окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,000409	400,3
170		трет-бутил-3-[3,5-дифтор-4-[(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол-1-іл]фенокси]азетидин-1-карбоксилат	0,001	544,3
171		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-етил-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,000471	518,3
172		(1R, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-етил-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,017	518,3
173		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-2-[(1-метилциклобутил)метил]-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,001	512,3

174		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-б]індол	0,000285	512,2
175		(1S, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-б]індол	0,014	512,2
176		(1R, 3R)-1-[4-[1-(3,3-диметоксипропіл)азетидин-3-іл]окси-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-б]індол	0,000031	546,3
177		(1R, 3R)-1-[2-фтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-б]індол	0,000164	486,3
178		1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-б]індол	0,0005	490,2

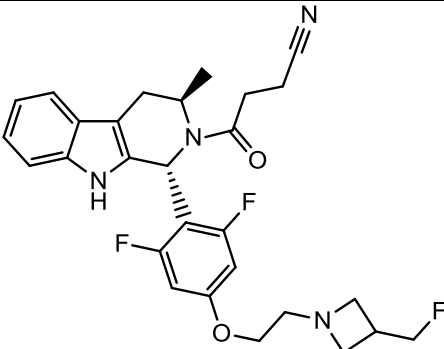
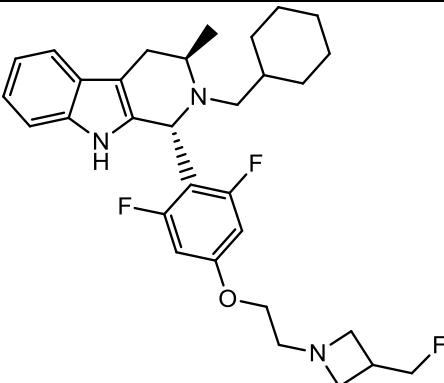
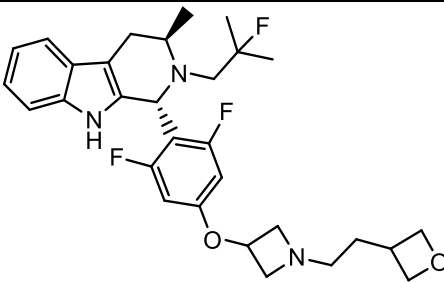
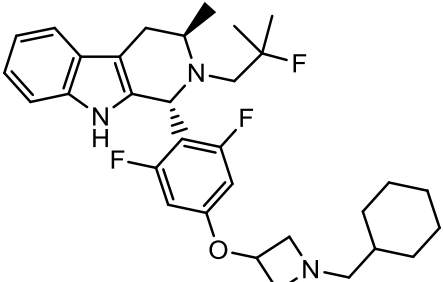
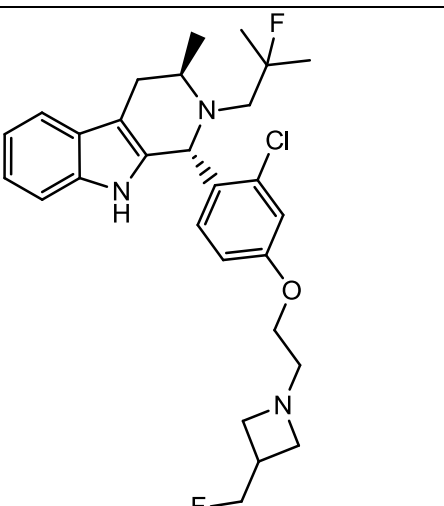
179		(1S, 3R)-1-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-2-метилсульфоніл-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,013	472,2
180		(1R, 3R)-1-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-2-(метилсульфоніл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000222	472,2
181		1-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-3-гідрокси-2-метилпропан-1-он	0,004	516,2
182		азетидин-3-іл-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол-2-іл]метанон	більше 0,1	513,3

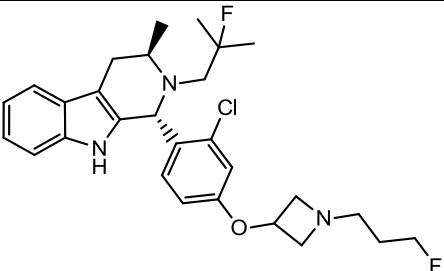
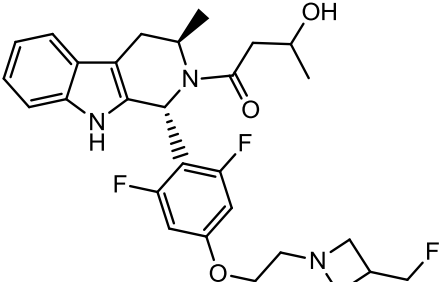
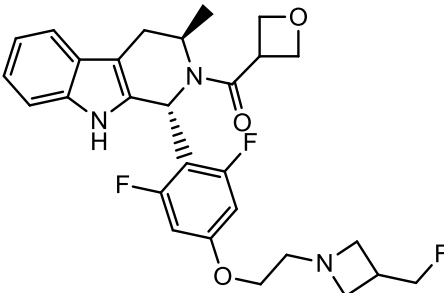
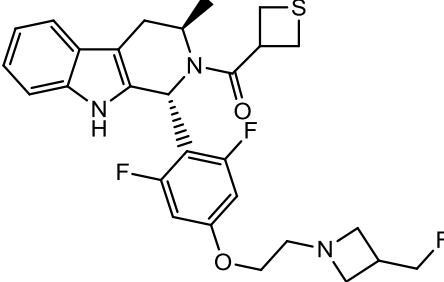
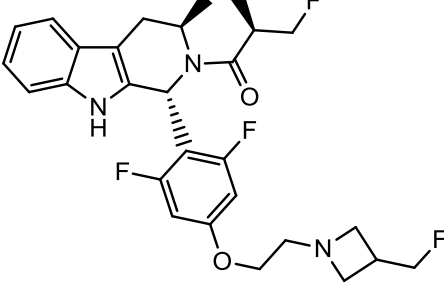
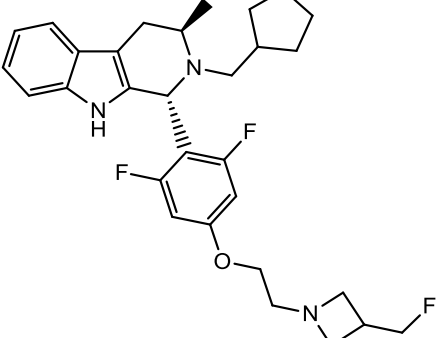
183		((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)(2-фторциклопропіл)метанон	0,004	516,3
184		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[(2S)-2-[(3R)-3-метилпіролідин-1-іл]пропокси]феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол	0,000494	514,4
185		[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол-2-іл]-феніл-метанон	0,014	534,2
186		(1R, 3R)-2-(циклопропілметил)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол	0,002	484,4
187		(1R, 3R)-1-[4-[1-(2-циклопропілетил)азетидин-3-іл]окси-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол	0,001	512,4
188		(1R, 3R)-1-[4-(1-алілазетидин-3-іл)окси-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол	0,000128	484,3

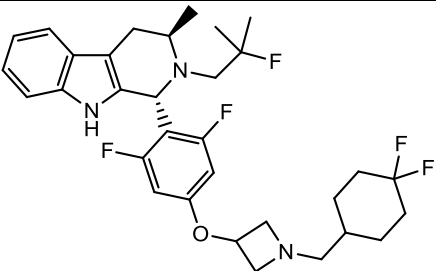
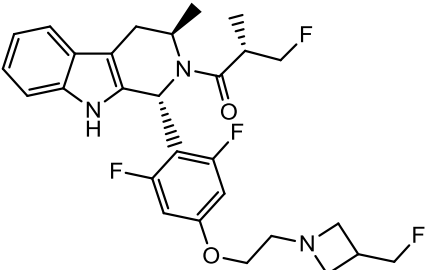
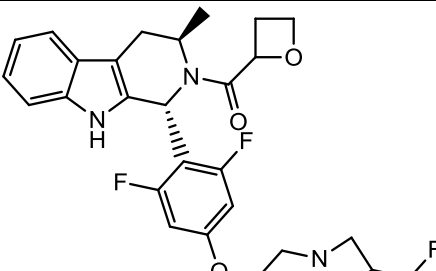
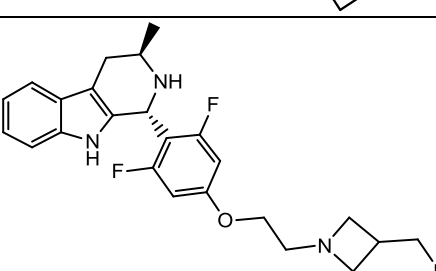
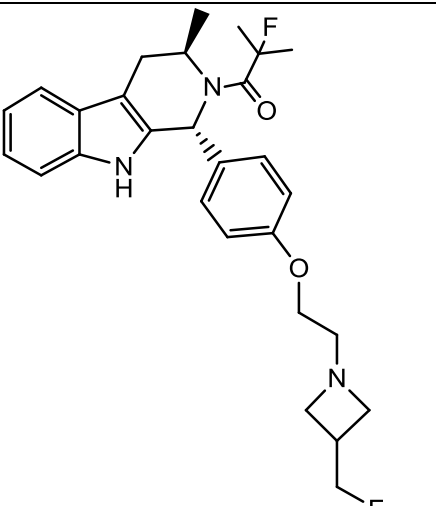
189		(1R, 3R)-1-[4-[1-(циклобутилметил)азетидин-3-іл]окси-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,001	512,3
190		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-(1-ізопентилазетидин-3-іл)окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,002	514,3
191		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(2-метилбутил)азетидин-3-іл)окси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-піrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,000267	514,3
192		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(пентан-2-іл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-піrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,001	514,3
193		(1R, 3R)-1-[4-(1-циклобутилазетидин-3-іл)окси-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,000484	498,3
194		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,000077	500,2

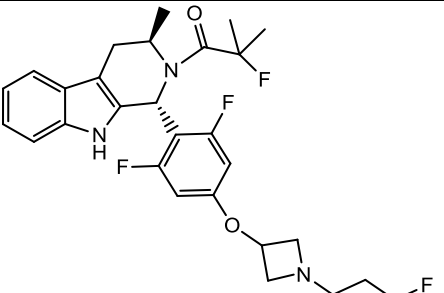
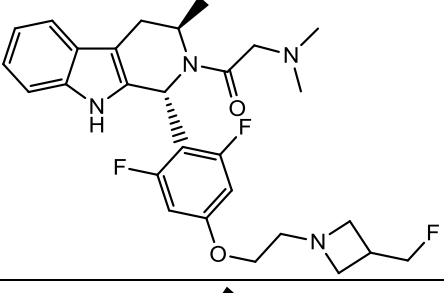
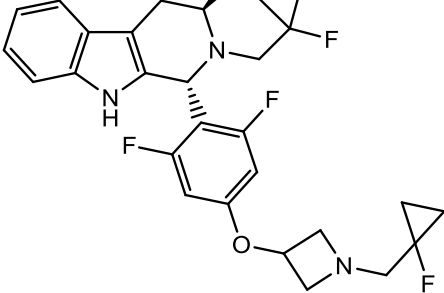
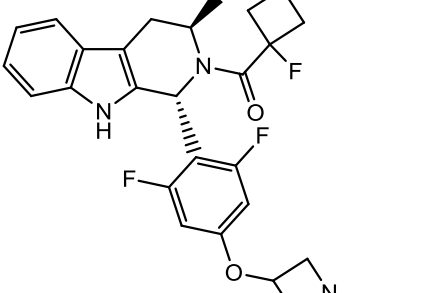
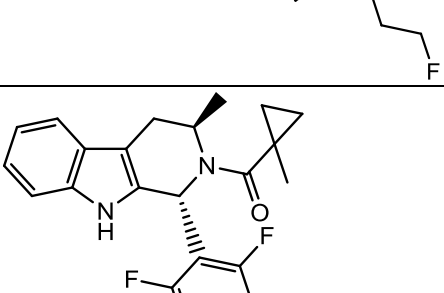
195		(1R, 3R)-1-[4-(1-циклопропілазетидин-3-іл)окси-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4- <i>b</i>]індол	0,000165	484,3
196		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]сульфаніл-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4- <i>b</i>]індол	0,000271	520,3
197		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-2-ізобутил-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4- <i>b</i>]індол	0,001	486,2
198		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-2-((<i>R</i>)-2-фенілпропіл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-піридо[3,4- <i>b</i>]індол	0,002	548,1
199		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-2-((<i>S</i>)-2-фенілпропіл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-піридо[3,4- <i>b</i>]індол	0,00232	548,3
200		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-(1-пропілазетидин-3-іл)окси-феніл]-2-ізобутил-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4- <i>b</i>]індол	0,000408	468,3

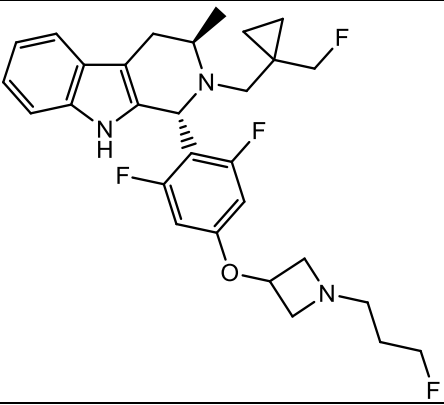
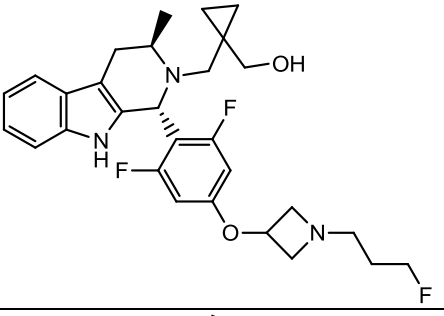
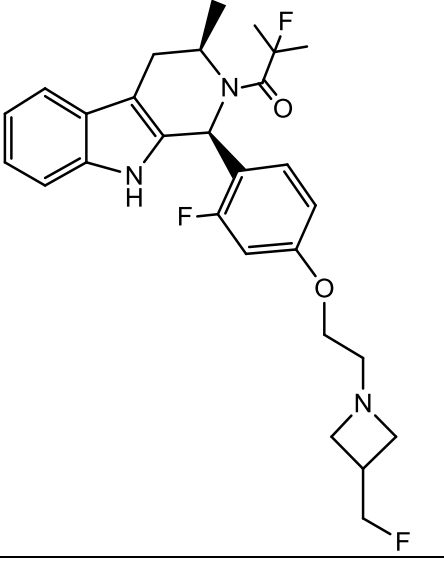
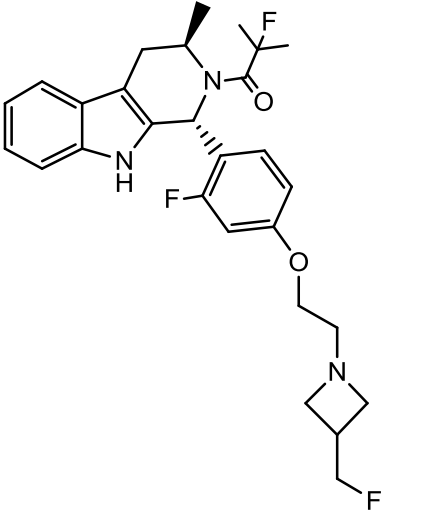
201		(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-1-[4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]оксифеніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000315	
202		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-3-метил-2-метилсульфоніл-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,0001	508,2
203		[1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-(3-фторциклобутил)метанон	0,004	530,4
204		(1R, 3R)-1-[4-[(2S)-2-[3-(диформетил)азетидин-1-іл]пропокси]-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000371	536,4
205		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-фтор-3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000375	522,1

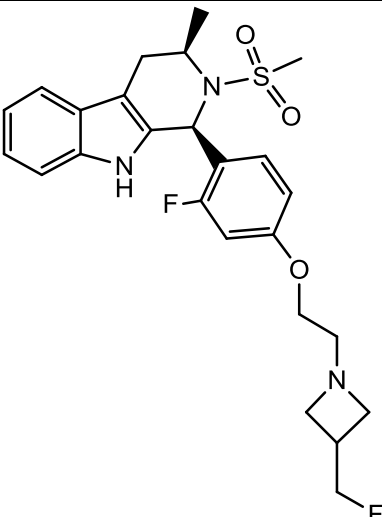
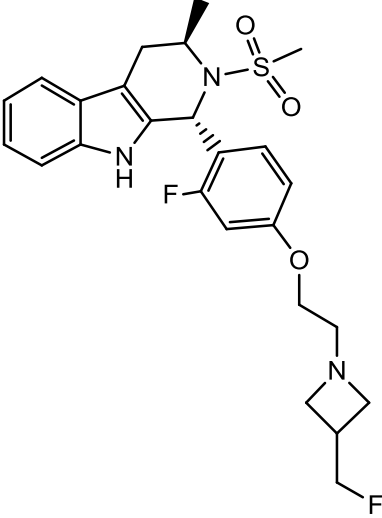
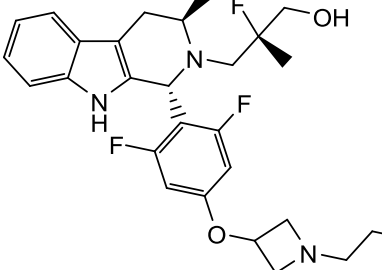
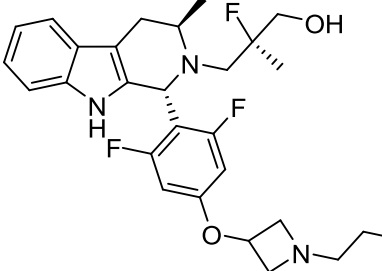
206		4-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-4-оксо-бутаннітрил	0,031	511,3
207		(1R, 3R)-2-(циклогексилметил)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,013	526,4
208		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-[2-(оксетан-3-іл)етил]азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000066	528,3
209		(1R, 3R)-1-[4-[1-(циклогексилметил)азетидин-3-іл]окси-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,008	540,3
210		(1R, 3R)-1-[2-хлор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,0001	503,2

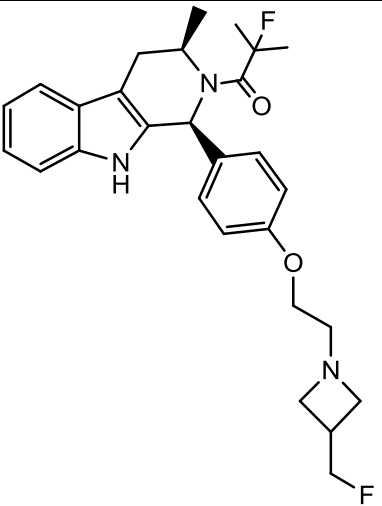
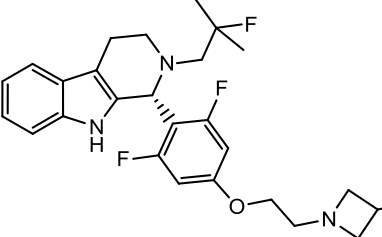
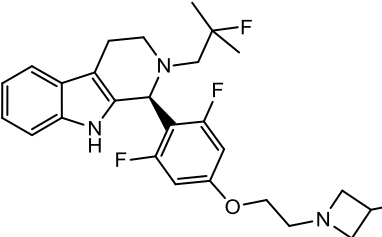
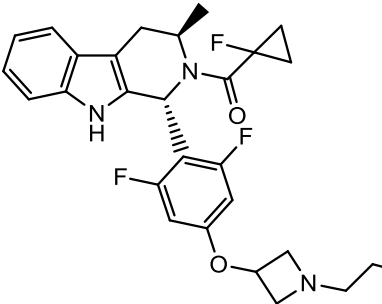
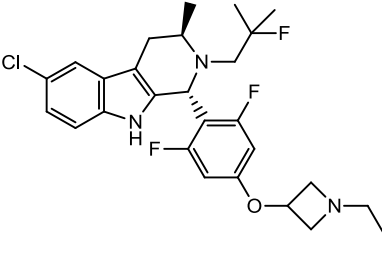
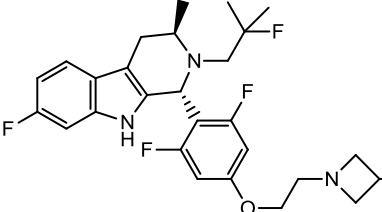
211		(1R, 3R)-1-[2-хлор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,0002	503,2
212		1-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-3-гідроксибутан-1-он	0,001	538,2
213		[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл)-(оксетан-3-іл)метанон	0,004	514,2
214		[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл)-(тітан-3-іл)метанон	0,004	530,2
215		(R)-1-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-3-фтор-2-метилпропан-1-он	0,000335	518,3
216		(1R, 3R)-2-(циклопентилметил)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,001	512,4

217		(1R, 3R)-1-[4-[1-[(4,4-дифторциклогексил)метил]азетидин-3-іл]окси-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,002	576,3
218		(S)-1-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)-3-фтор-2-метилпропан-1-он	0,000402	518,3
219		((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)(оксетан-2-іл)метанон	0,035	514,2
220		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,007	430,2
221		2-фтор-1-[(1R, 3R)-1-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2-метилпропан-1-он	0,18	482,3

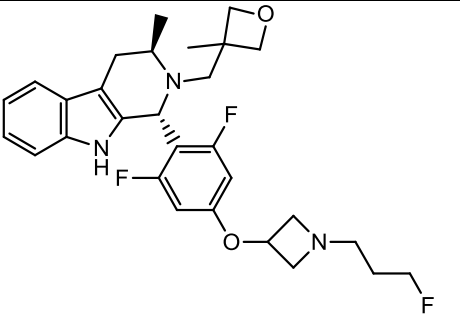
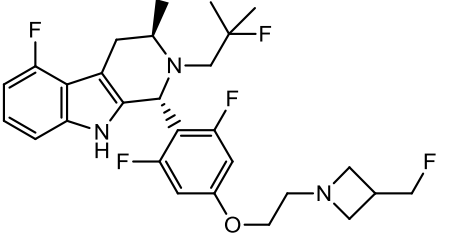
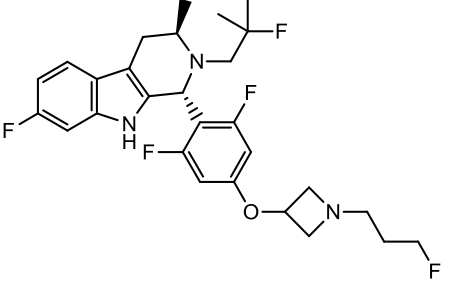
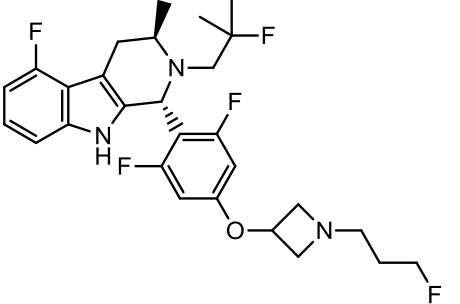
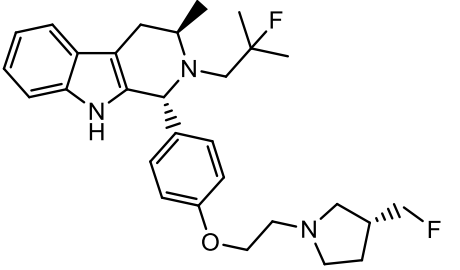
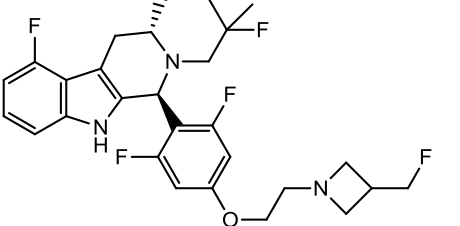
222		1-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2-фтор-2-метилпропан-1-он	0,0004	518,2
223		1-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2-(диметиламіно)етанон	0,038	515,2
224		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-[(1-фторциклопропіл)метил]азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000316	516,2
225		[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-(1-фторциклобутил)метанон	0,001	530,1
226		[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-(1-метилциклопропіл)метанон	0,002	512,1

227		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-[[1-(фторметил)циклопропіл]метил]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,00017	516,1
228		[1-[[[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол-2-іл]метил]циклопропіл]метанол	0,001	514,2
229		2-фтор-1-[(1S, 3R)-1-[2-фтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол-2-іл]-2-метилпропан-1-ол	0,025	500,2
230		2-фтор-1-[(1R, 3R)-1-[2-фтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол-2-іл]-2-метилпропан-1-ол	0,000068	500,2

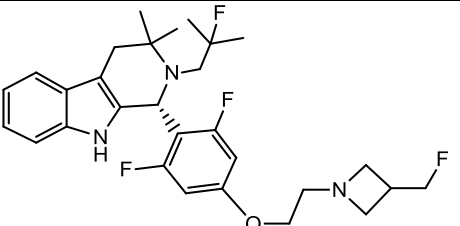
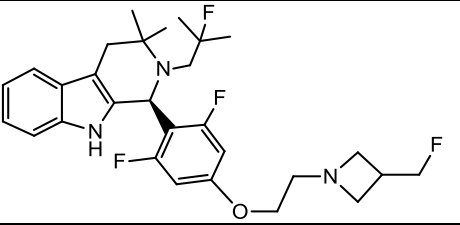
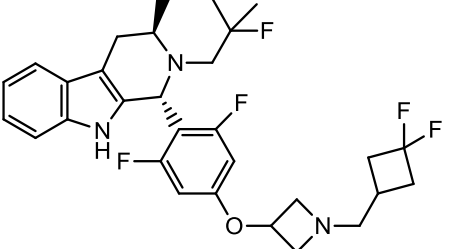
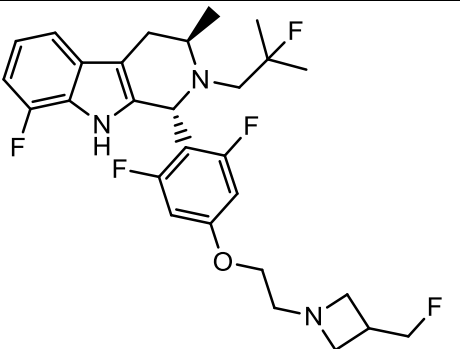
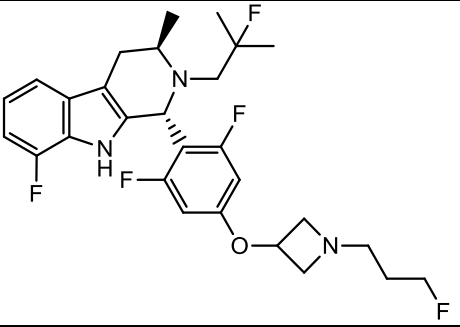
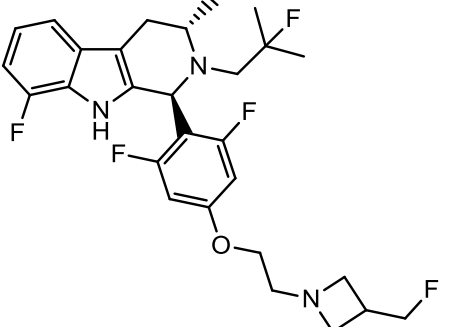
231		(1S, 3R)-1-[2-фтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-2-метилсульфоніл-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол	0,024	490,2
232		(1R, 3R)-1-[2-фтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-2-метилсульфоніл-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол	0,000192	490,2
233		3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000133	520,3
234		3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,00018	520,3

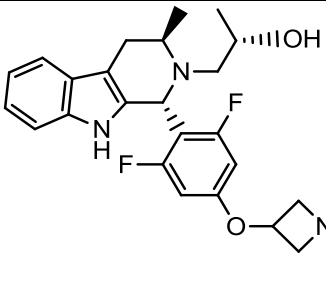
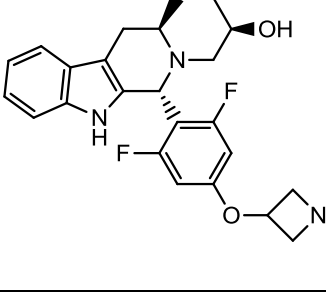
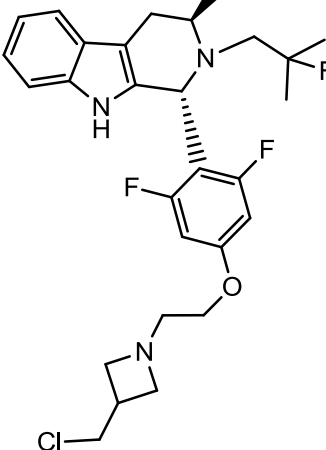
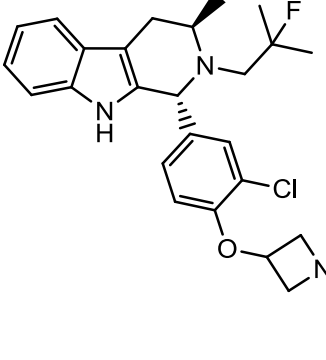
235		2-фтор-1-[(1S, 3R)-1-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2-метилпропан-1-он	0,024	482,3
236		(1R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000182	490,2
237		(1S)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,046	490,2
238		[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-(1-фторциклопропіл)метанон	0,000244	516,1
239		(1R, 3R)-6-хлор-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,00156	538,1
240		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-7-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,000261	522,2

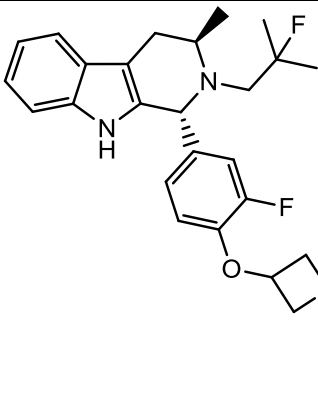
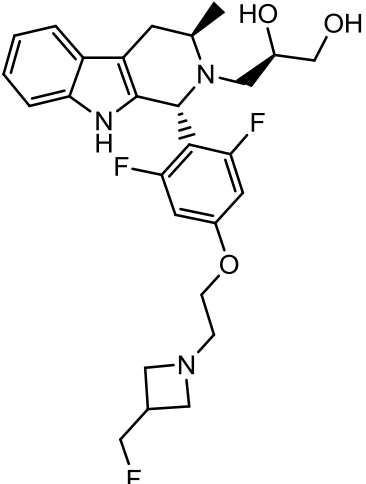
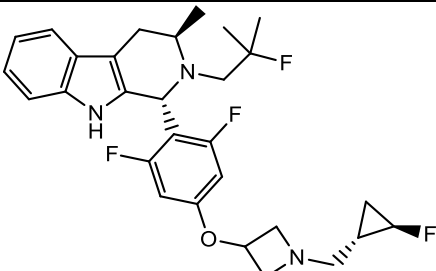
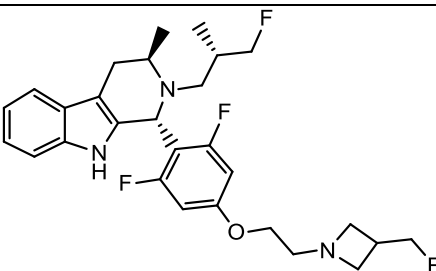
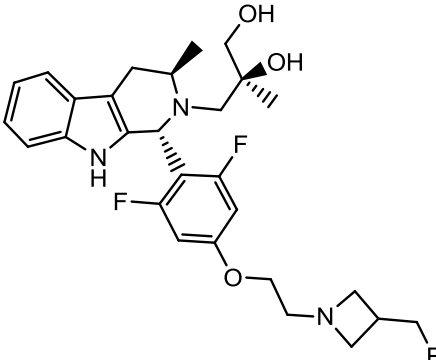
241		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-6-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000381	522,3
242		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-6-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,00542	522,3
243		(1-(((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)метил)циклопропіл)метанол	0,002	514,2
244		(1S, 3S)-6-хлор-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,063	538,1
245		(1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-6-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,035	522,3

246		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-3-метил-2-[(3-метилоксетан-3-іл)метил]-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000358	536,1
247		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-5-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,00434	522,2
248		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-7-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,000518	522,2
249		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-5-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,000511	522,2
250		(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-1-[4-[2-[(3R)-3-(фторметил)піролідин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000275	482,2
251		(1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-5-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,021	522,2

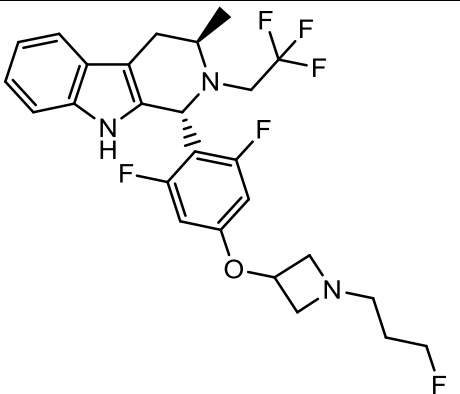
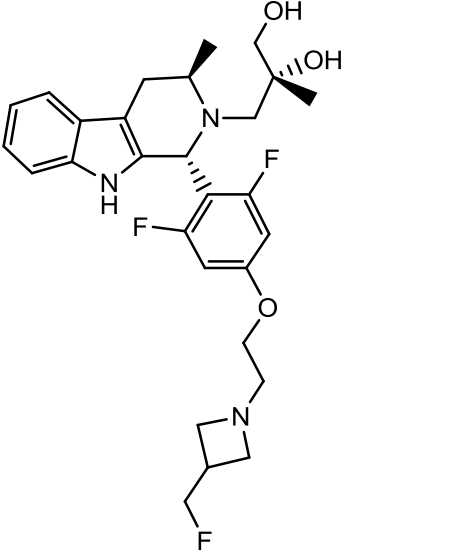
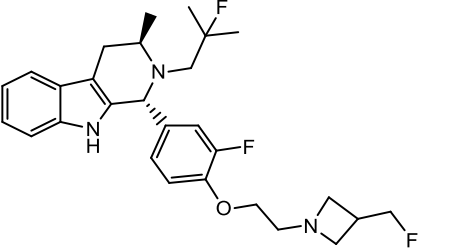
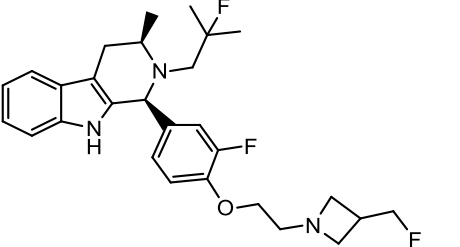
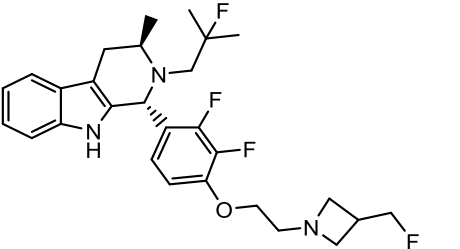
252		(1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-7-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,05	522,3
253		(1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-5-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,035	522,2
254		2-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-N, N-диметил-ацетамід	0,04	515,2
255		3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000010	520,2
256		(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-1-[4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-2-метил-феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,00169	

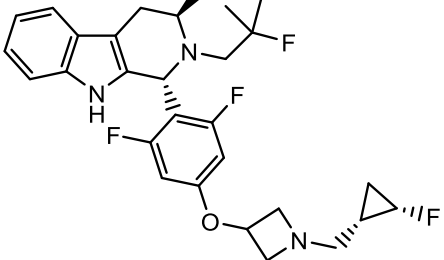
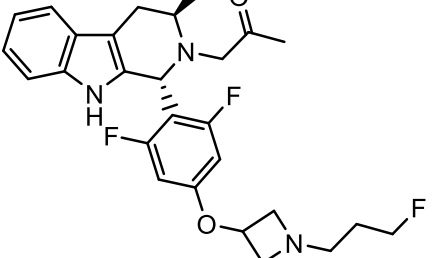
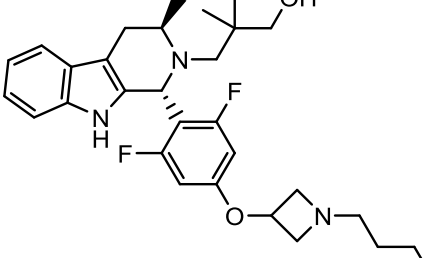
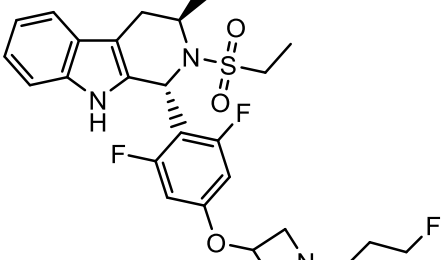
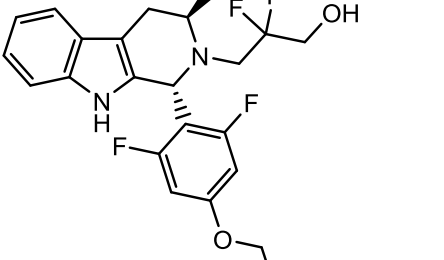
257		(1R)-1-[2,6-дифтор-4-{2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси}феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3,3-диметил-4,9-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,00109	518,3
258		(S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,031	518,3
259		(1R, 3R)-1-[4-[1-[(3,3-дифторциклобутил)метил]азетидин-3-іл]окси-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000444	538,3
260		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-8-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,000881	522,3
261		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-8-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,00028	522,3
262		(1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-8-фтор-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,026	522,3

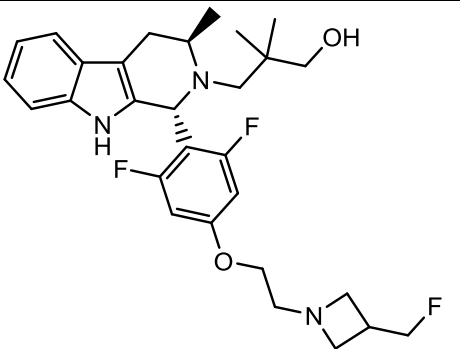
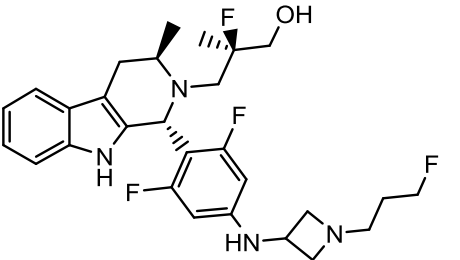
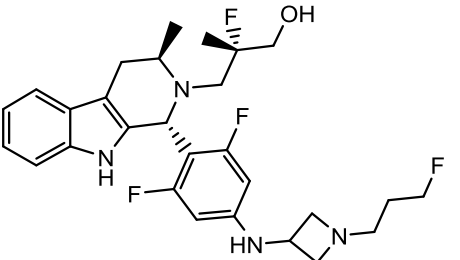
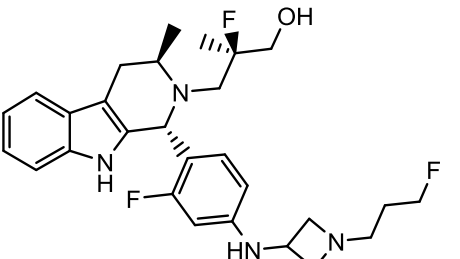
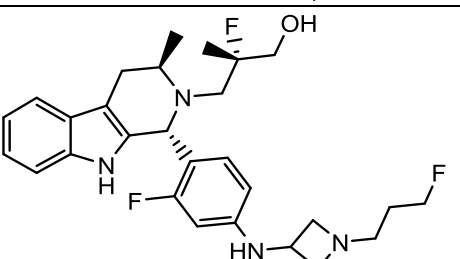
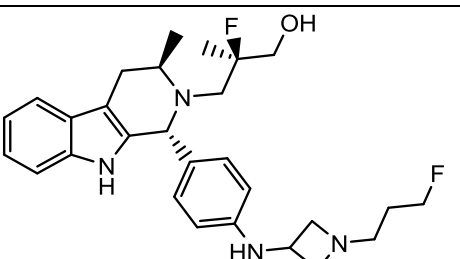
263		(S)-1-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-б]індол-2-іл)пропан-2-ол	0,000359	488,3
264		(R)-1-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-б]індол-2-іл)пропан-2-ол	0,000969	488,3
265		(1R, 3R)-1-[4-[2-[3-(хлорметил)азетидин-1-іл]етокси]-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-б]індол	0,0017	521,2
266		(1R, 3R)-1-[3-хлор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-б]індол	0,01	503,2

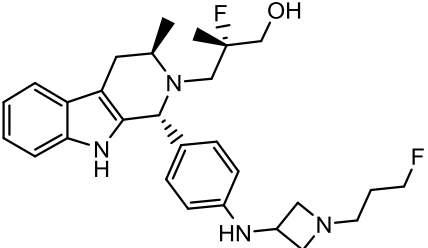
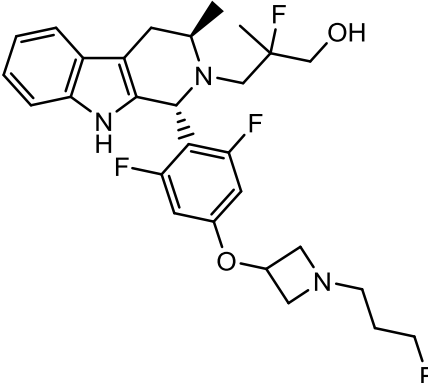
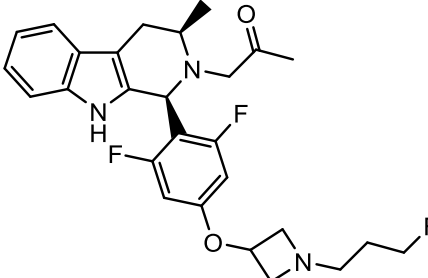
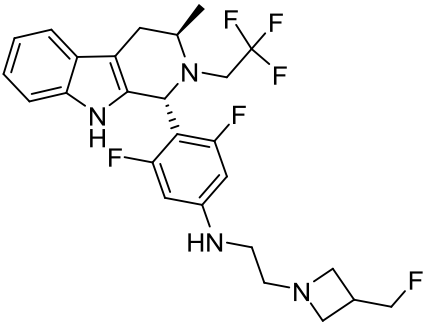
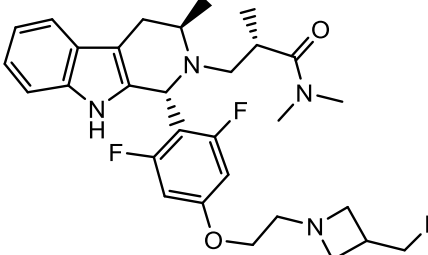
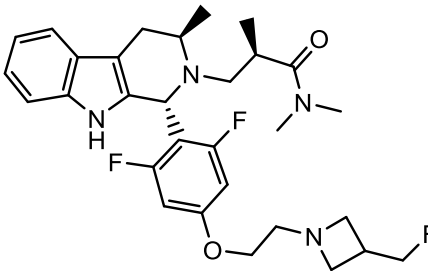
267		(1R, 3R)-1-[3-фтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000744	486,3
268		(2R)-3-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]пропан-1,2-діол	0,008	504,2
269		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-[(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]метил]азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,001	516,3
270		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-2-((S)-3-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,000459	504,3
271		(S)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)-2-метилпропан-1,2-діол	0,005	518,3

272		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-(3-фтор-2,2-диметил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000685	518,3
273		(R)-2-фтор-3-((1R, 3R)-1-(2-фтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол	0,00028	502,2
274		(S)-2-фтор-3-((1R, 3R)-1-(2-фтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол	0,000253	524,1
275		(R)-2-фтор-3-((1R, 3R)-1-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол	0,000166	484,2
276		(S)-2-фтор-3-((1R, 3R)-1-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол	0,000309	484,2

277		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000090	512,2
278		(2R)-3-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2-метилпропан-1,2-діол	0,00031	518,3
279		(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-1-(3-фтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,00016	486,3
280		(1S, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-1-(3-фтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,006	486,3
281		(1R, 3R)-1-(2,3-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,000183	504,3

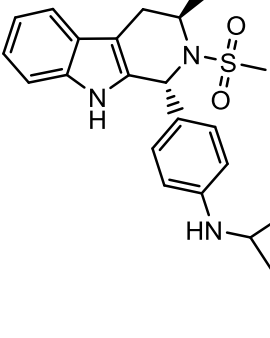
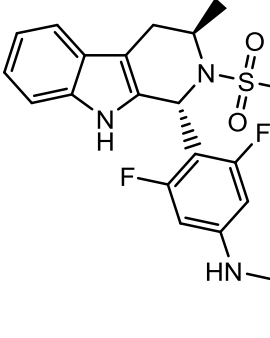
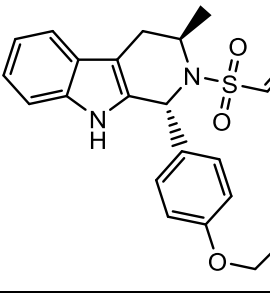
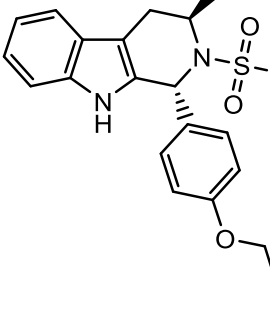
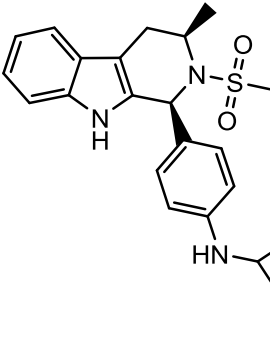
282		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(((1S, 2S)-2-фторциклопропіл)метил)азетидин-3-іл)окси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,001	516,3
283		1-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]пропан-2-он	0,001	486,3
284		3-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2,2-диметилпропан-1-ол	0,000382	516,3
285		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-етилсульфоніл-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,002	522,1
286		3-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси)феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2,2-дифторпропан-1-ол	0,0000978	524,1

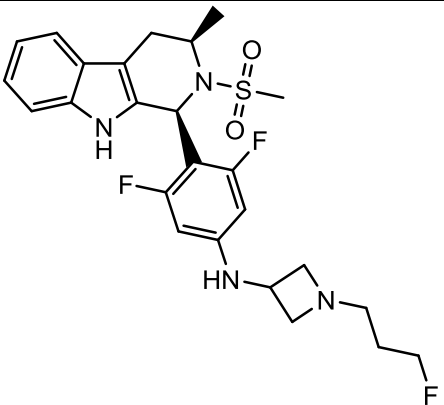
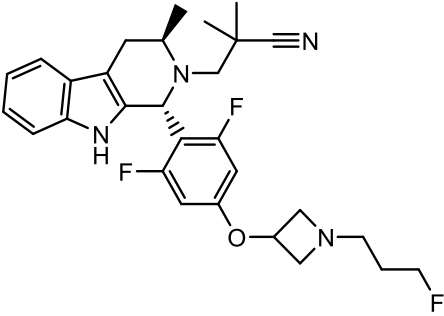
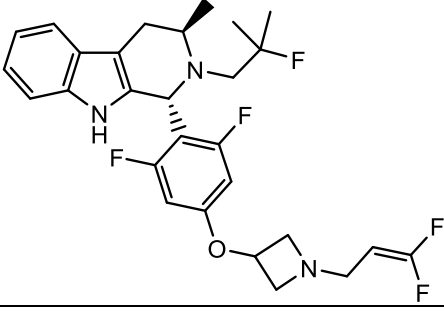
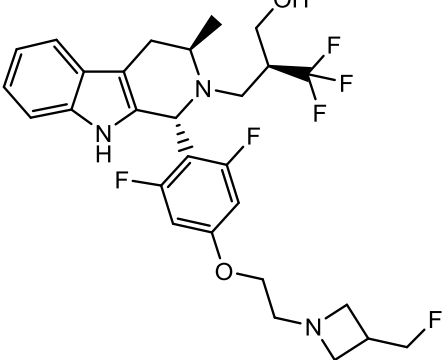
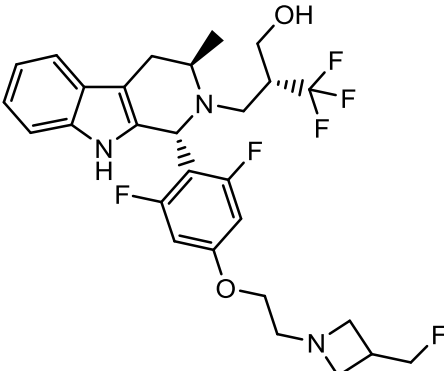
287		3-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2,2-диметилпропан-1-ол	0,001	516,3
288		(R)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0000528	519,3
289		(S)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000199	519,3
290		(R)-2-фтор-3-((1R, 3R)-1-(2-фтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол	0,000497	501,3
291		(S)-2-фтор-3-((1R, 3R)-1-(2-фтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол	0,00013	501,3
292		(R)-2-фтор-3-((1R, 3R)-1-(4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол	0,002	483,3

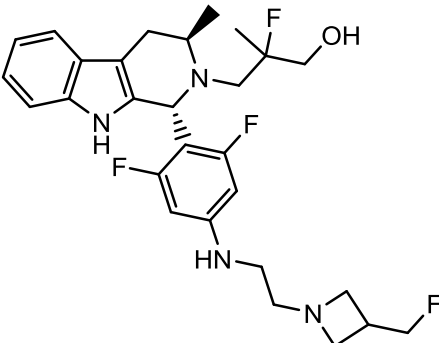
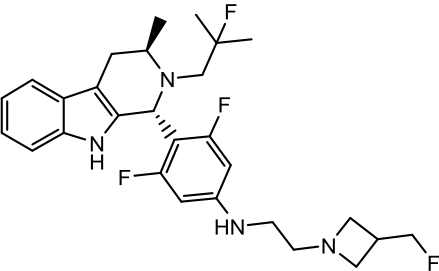
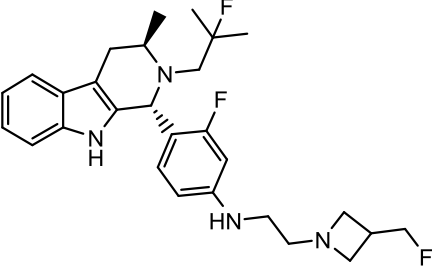
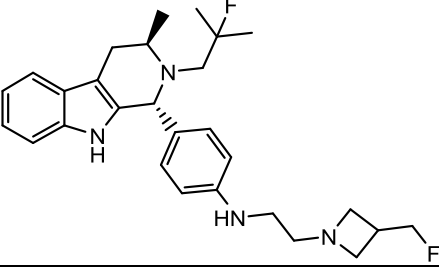
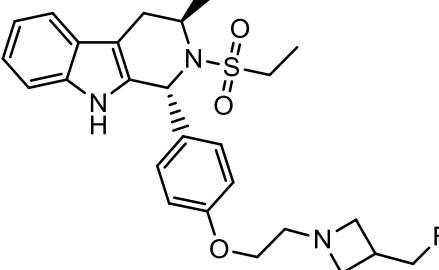
293		(S)-2-фтор-3-((1R, 3R)-1-(4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол	0,00015	483,3
294		3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол		520,3
295		1-((1S, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)пропан-2-он	0,021	486,2
296		3,5-дифтор-N-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етил)-4-((1R, 3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)анілін	0,0002	511,2
297		(S)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-N, N,2-триметилпропанамід	0,018	543,3
298		(R)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-N, N,2-триметилпропанамід	0,005	543,3

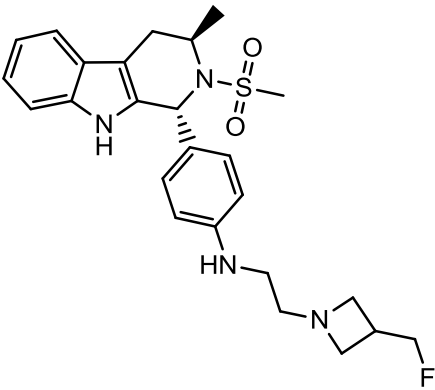
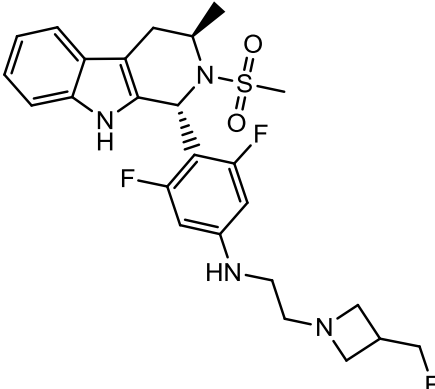
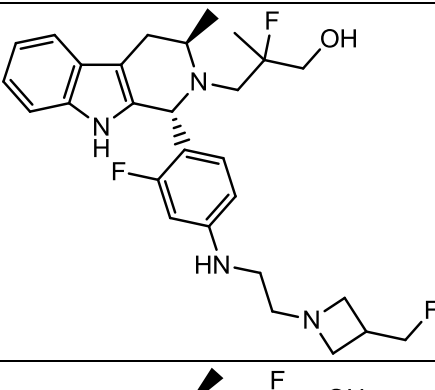
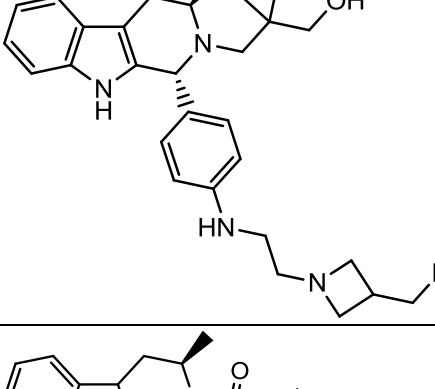
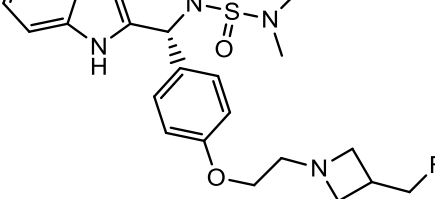
299		(S)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2Н-піrido[3,4- <i>b</i>]індол-2-іл)-2-метилпропанова кислота	0,003	516,2
300		(R)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2Н-піrido[3,4- <i>b</i>]індол-2-іл)-2-метилпропанова кислота	0,001	516,2
301		(1R, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-(фторметил)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-піrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,0000881	522,2
302		3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1Н-піrido[3,4- <i>b</i>]індол-2(9Н)-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,00012	524,1
303		(1R, 3R)-2-(2,2-дифторетил)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,0000482	494,2
304		N-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-піrido[3,4- <i>b</i>]індол-1-іл)феніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,000224	511,2

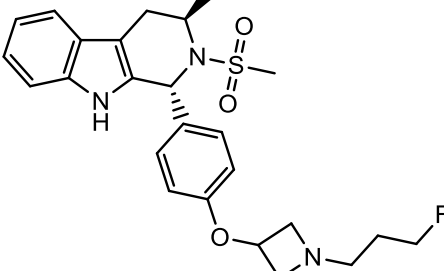
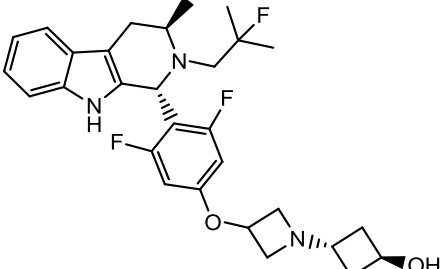
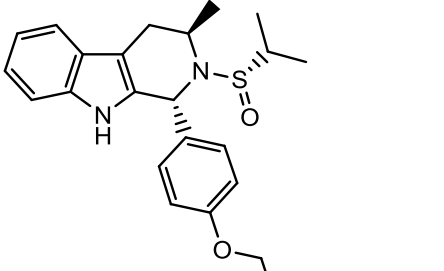
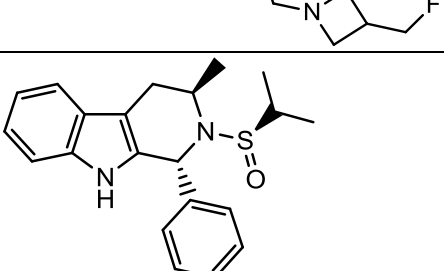
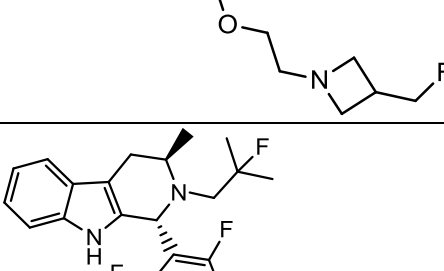
305		(1R, 3R)-2-(2,2-дифторетил)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000216	494,2
306		(1S, 3R)-2-(2,2-дифторетил)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,003	494,2
307		(1R, 3R)-1-[4-[1-(3,3-дифторциклобутил)азетидин-3-іл]окси-2,6-дифторфеніл]-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000193	534,1
308		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-[(E)-3-фтораліл]азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000127	502,3
309		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-3-метил-2-(2-(метилсульфоніл)пропіл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,006	550,3

310		1-(3-фторпропіл)-N-[4-[(1R, 3R)-3-метил-2-метилсульфоніл-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол-1-іл]феніл]азетидин-3-амін	0,000708	471,2
311		N-[3,5-дифтор-4-[(1R, 3R)-3-метил-2-метилсульфоніл-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол-1-іл]феніл]-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,000248	507,2
312		(1R, 3R)-1-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-2-вінілсульфоніл-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,002	484,1
313		(1R, 3R)-1-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-N, 3-диметил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол-2-сульфонамід	0,001	487,4
314		1-(3-фторпропіл)-N-[4-[(1S, 3R)-3-метил-2-метилсульфоніл-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол-1-іл]феніл]азетидин-3-амін	0,009	471,3

315		N-[3,5-дифтор-4-[(1S, 3R)-3-метил-2-метилсульфоніл-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол-1-іл]феніл]-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,002	507,1
316		3-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол-2-іл]-2,2-диметилпропаннітрил	0,0000724	511,2
317		(1R, 3R)-1-[4-[1-(3,3-дифтораліл)азетидин-3-іл]окси-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4- <i>b</i>]індол	0,000181	520,1
318		(S)-2-(((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4- <i>b</i>]індол-2-іл)метил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол	0,001	556,2
319		(R)-2-(((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4- <i>b</i>]індол-2-іл)метил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол	0,00043	556,2

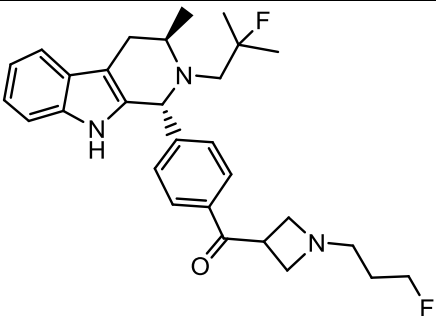
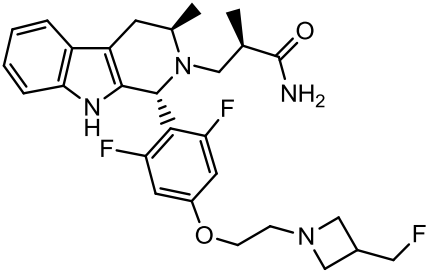
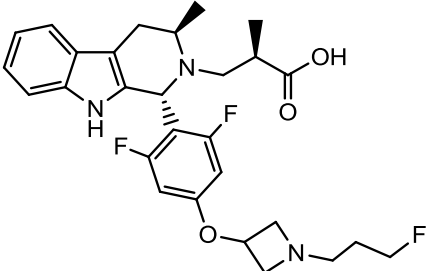
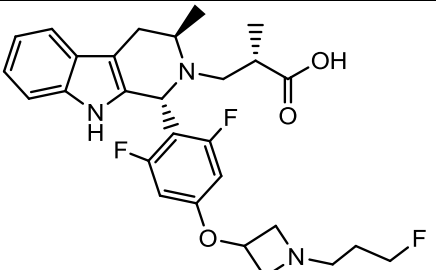
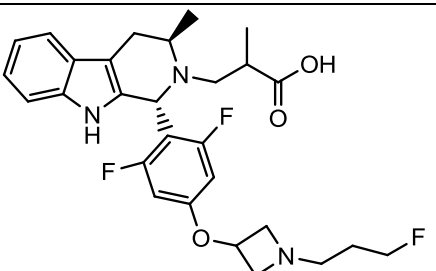
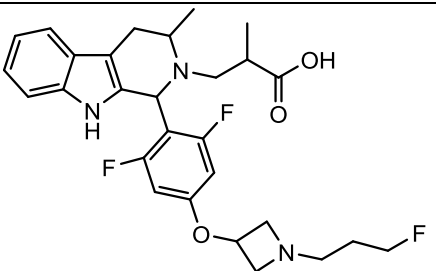
320		3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етил)аміно)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,00027	519,2
321		3,5-дифтор-N-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етил]-4-[(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-1-іл]анілін	0,000222	503,2
322		3-фтор-N-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етил]-4-[(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-1-іл]анілін	0,0000253	485,2
323		N-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етил]-4-[(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-1-іл]анілін	0,000215	467,2
324		(1R, 3R)-2-етилсульфоніл-1-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000198	486,2

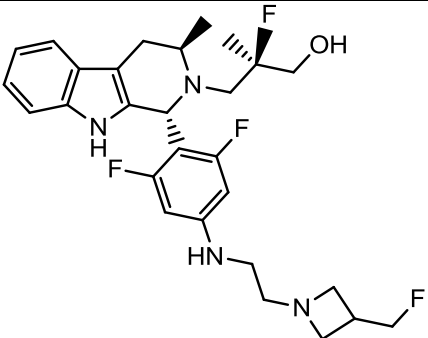
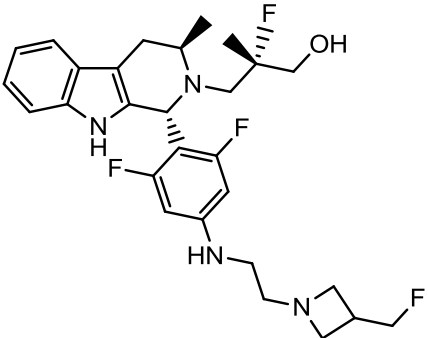
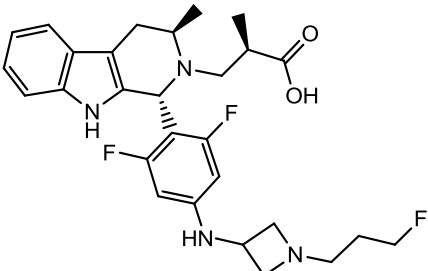
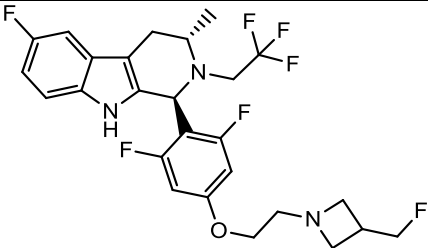
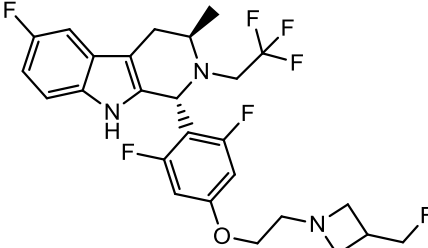
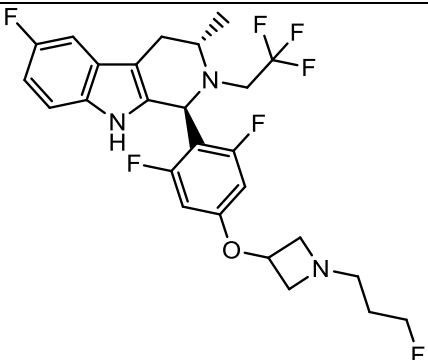
325		N-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етил]-4-[(1R, 3R)-3-метил-2-метилсульфоніл-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол-1-іл]анілін	0,001	471,1
326		3,5-дифтор-N-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етил]-4-[(1R, 3R)-3-метил-2-метилсульфоніл-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол-1-іл]анілін	0,000305	507,2
327		2-фтор-3-((1R, 3R)-1-(2-фтор-4-((2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етил)аміно)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол	0,000347	501,2
328		2-фтор-3-((1R, 3R)-1-(4-((2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етил)аміно)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол	0,000167	483,3
329		(1R, 3R)-1-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-N, N,3-триметил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол-2-сульфонамід	0,001	523,1

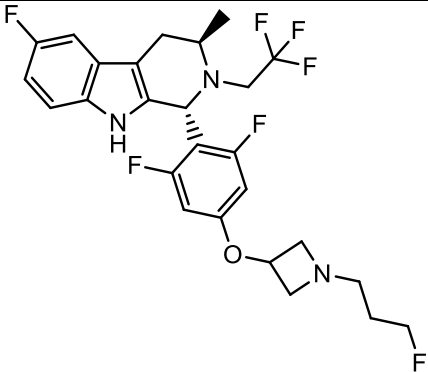
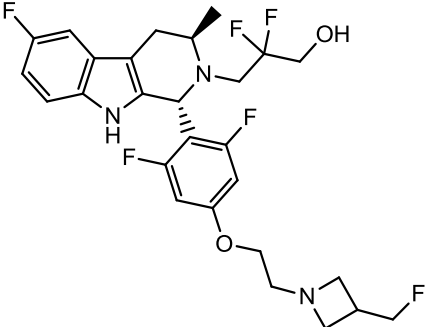
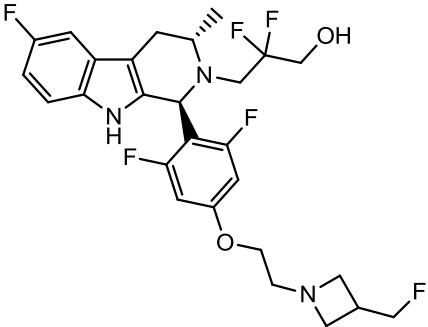
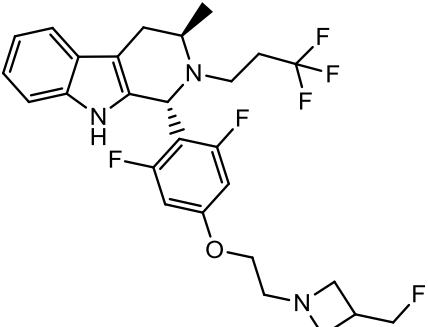
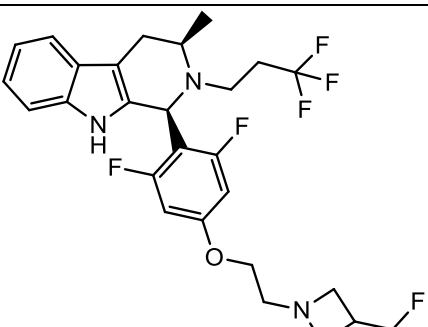
330		(1R, 3R)-1-[4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]оксифеніл]-3-метил-2-метилсульфоніл-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол	0,002	472,2
331		3-[3-[3,5-дифтор-4-[(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол-1-іл]фенокси]азетидин-1-іл]циклобутанол	0,000236	514,2
332		(1R, 3R)-1-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-2-((S)-ізопропілсульфініл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,008	484,2
333		(1R, 3R)-1-(4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-2-((R)-ізопропілсульфініл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,048	484,2
334		(1S, 3s)-3-(3-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)фенокси)азетидин-1-іл)циклобутанол	0,00013	514,2

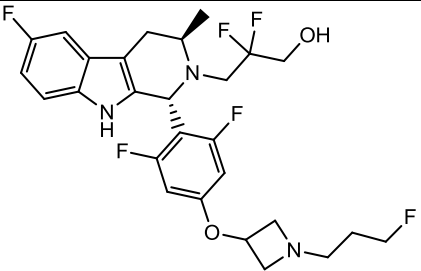
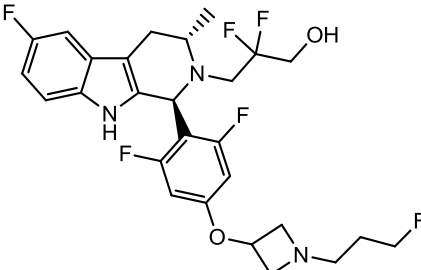
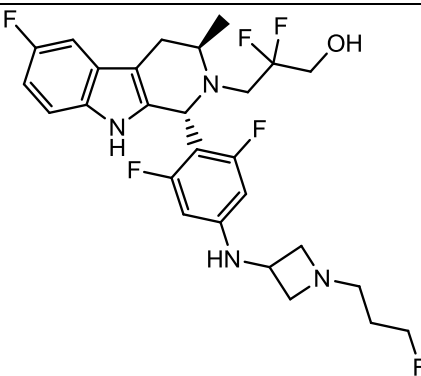
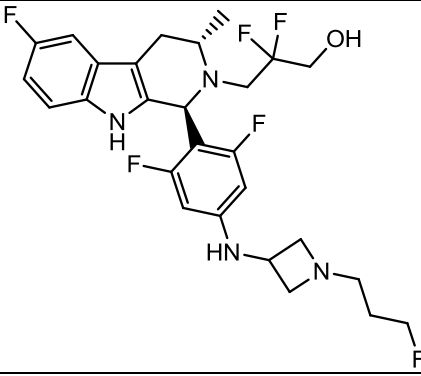
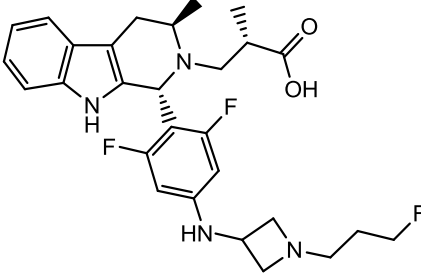
335		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(5-фторпентил)азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000442	532,3
336		(1R, 3R)-1-[3,5-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000263	504,3
337		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(4-фторбутил)азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,000387	518,3
338		(1R, 3R)-1-[3,5-дифтор-4-[1-(5-фторпентил)азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,001	532,2
339		(1R, 3R)-1-[2,5-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол	0,001	504,2
340		3-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]аміно]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2,2-дифтор-пропан-1-ол	0,000203	523,2

341		3-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етиламіно]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2,2-дифторпропан-1-ол	0,000348	545,2
342		(1S, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-1-(5-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)піразин-2-іл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,000619	470,3
343		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)-3-метилазетидин-3-іл)окси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,0002	518,3
344		2-[(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-1-іл]-5-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-бензонітрil	0,000347	493,3
345		4-((1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол-1-іл)-1-(3-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)пропіл)піридин-2(1H)-он	0,0123	483,3

346		[4-[(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-1-іл]феніл]-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]метанон	0,000399	480,2
347		(R)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)-2-метилпропанамід	0,014	515,3
348		(R)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)-2-метилпропанова кислота	0,001	516,2
349		(S)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)-2-метилпропанова кислота	0,00203	515,2
350		3-[1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2-метилпропанова кислота	0,014	516,2
351		3-[1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2-метилпропанова кислота	0,033	516,2

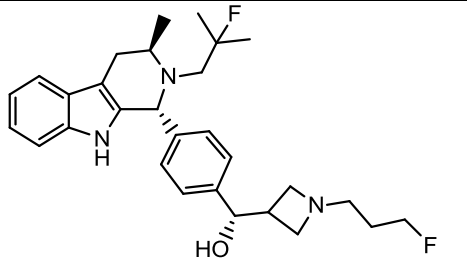
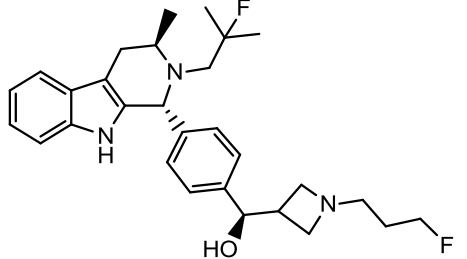
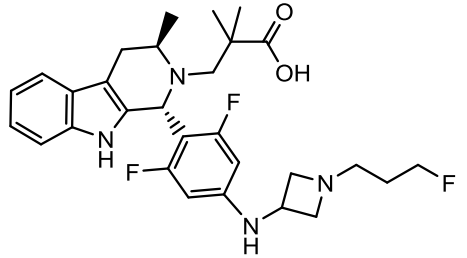
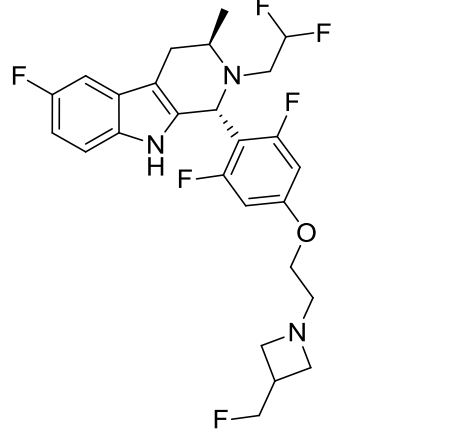
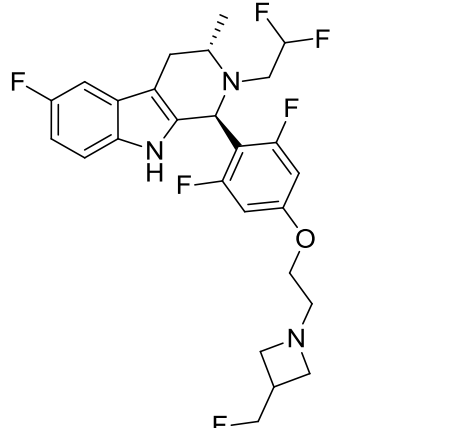
352		(R)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етил)аміно)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000685	519,3
353		(S)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етил)аміно)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000033	519,3
354		(2R)-3-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]аміно]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-метилпропанова кислота	0,001	514,2
355		(1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-6-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,0292	530,2
356		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-6-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000509	530,2
357		(1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-6-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,0261	529,5

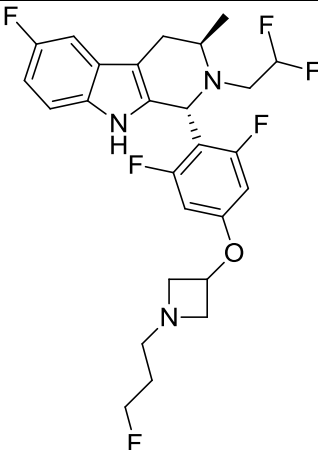
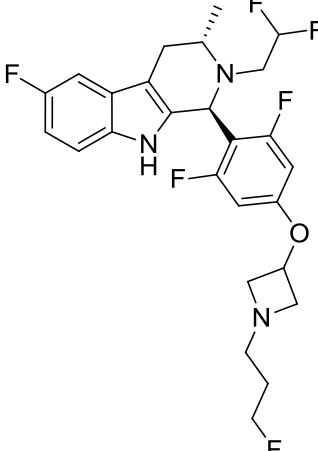
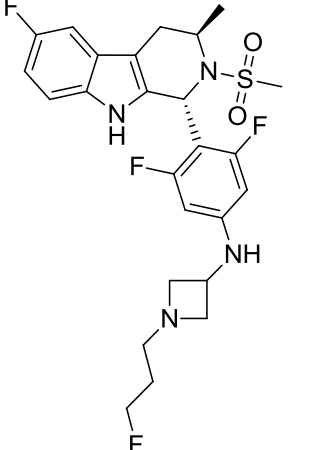
358		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-6-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000417	529,5
359		3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,000552	541,5
360		3-((1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,009	541,5
361		(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-2-(3,3,3-трифторпропіл)-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол	0,003	525,5
362		(1S, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-2-(3,3,3-трифторпропіл)-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол	более 0,1	526,2

363		3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,000166	542,1
364		3-((1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,009	542,1
365		3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,000233	563,2
366		3-((1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,004	563,2
367		(2S)-3-((1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]аміно]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-метилпропанова кислота	0,008	515,3

368		3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000546	538,3
369		3-((1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,024	538,3
370		3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000203	538,3
371		3-((1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,009	538,3
372		N-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-6-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,000198	529,2
373		N-(3,5-дифтор-4-((1S, 3S)-6-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,018	529,2

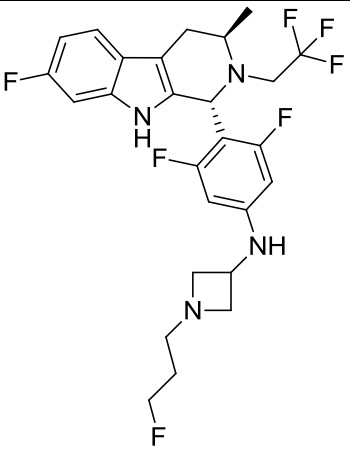
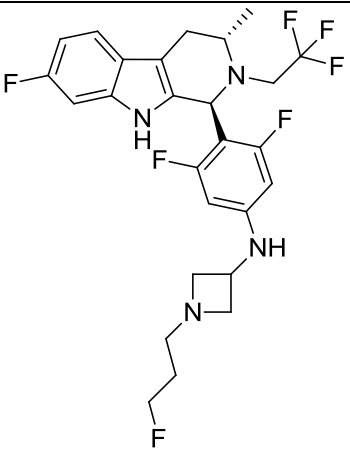
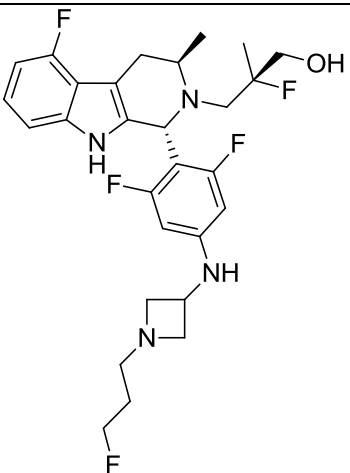
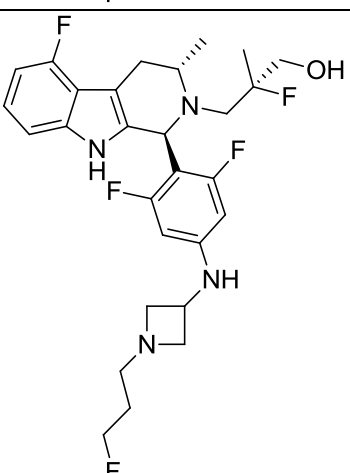
374		3-(((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2,2-диметилпропанова кислота	0,00155	530,3
375		(R)-2-(((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)метил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол	0,000764	556,2
376		(S)-2-(((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)метил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол	0,001	556,2
377		(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-1-(2-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)піримідин-5-іл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,0005	470,3
378		3-[(1S, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол-2-іл]-2,2-диметилпропанова кислота	0,028	530,3
379		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-2-(2,2-дифторпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,00028	508,2

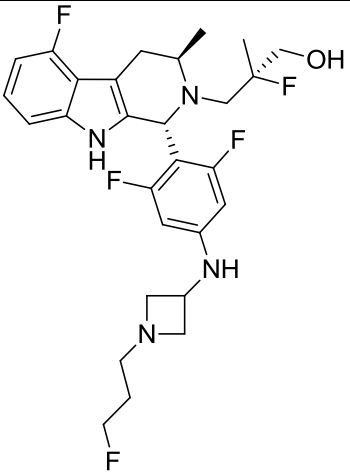
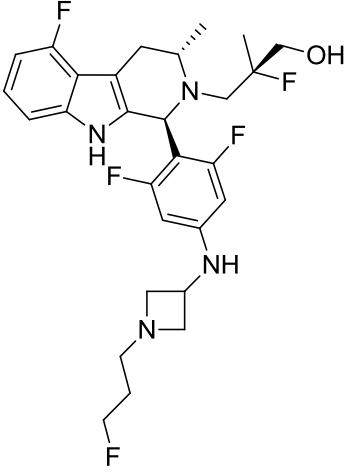
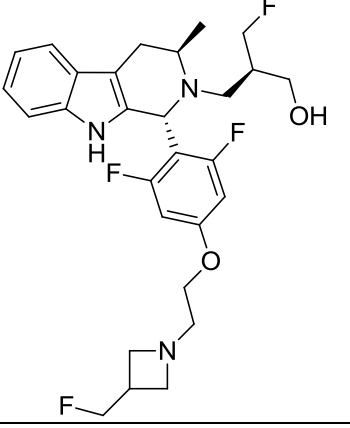
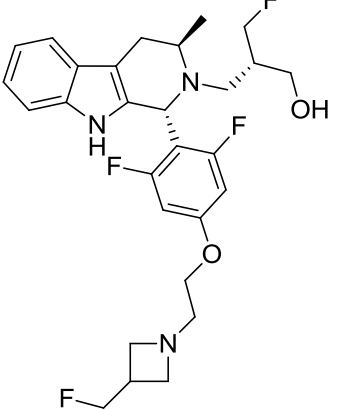
380		(S)-4-((1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл(1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)метанол	0,000188	482,3
381		(R)-4-((1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл(1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)метанол	0,000605	482,3
382		3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2,2-диметилпропанова кислота	0,00101	528,2
383		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-2-(2,2-дифторетил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,00028	512,2
384		(1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-2-(2,2-дифторетил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,029	512,2

385		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-2-(2,2-дифторетил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,000074	512,2
386		(1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-2-(2,2-дифторетил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,023	512,2
387		N-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-6-фтор-3-метил-2-(метилсульфоніл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,000149	525,2

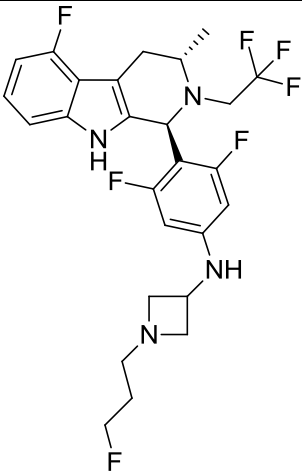
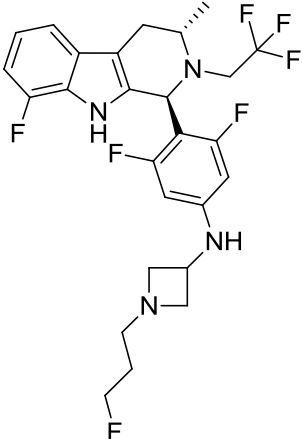
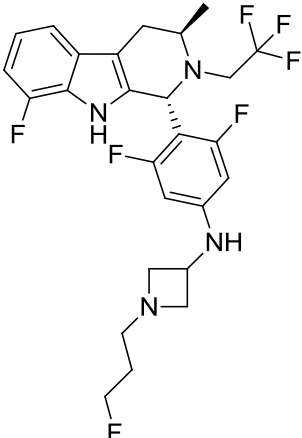
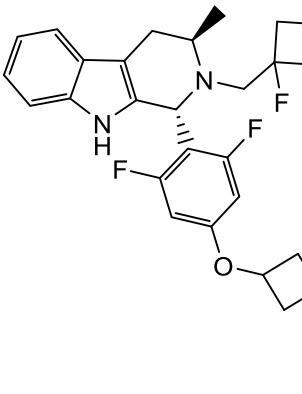
388		N-(3,5-дифтор-4-((1S, 3S)-6-фтор-3-метил-2-(метилсульфоніл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,019	525,2
389		N-(4-((1R, 3R)-2-(2,2-дифторетил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)-3,5-дифторфеніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,000056	511,2
390		N-(4-((1S, 3S)-2-(2,2-дифторетил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)-3,5-дифторфеніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,0097	511,2
391		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-цис-(3-(фторметил)циклобутил)азетидин-3-іл)окси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,00015	530,3

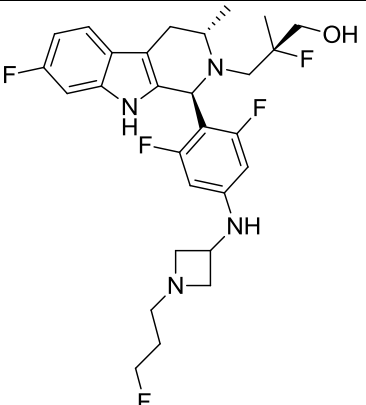
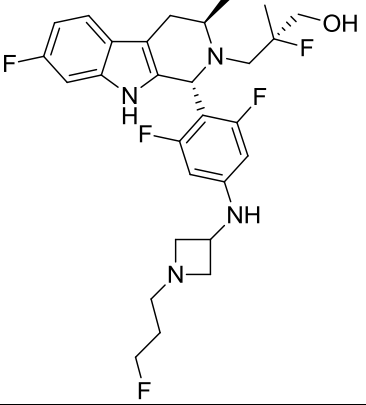
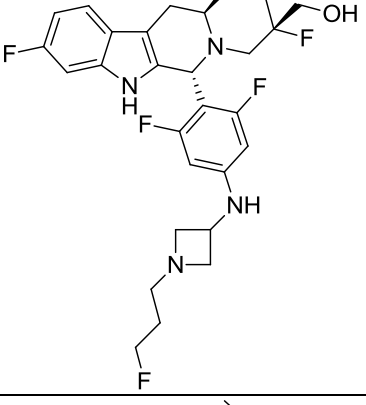
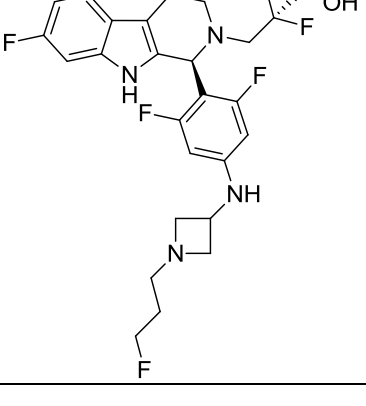
392		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1- транс-(3- (фторметил)циклобутил) азетидин-3-іл)окси)феніл)-2- (2-фтор-2-метилпропіл)-3- метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H- піридо[3,4-b]індол	0,00044	530,3	
393		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1- (3-фторпропіл)азетидин-3- іл)окси)феніл)-2-((1- фторциклобутил)метил)-3- метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H- піридо[3,4-b]індол	0,000142	516,3	
127 128	394		(S)-3-((1R, 3R)-1-(2,6- дифтор-4-(2-(3- (фторметил)азетидин-1- іл)етокси)феніл)-3-метил- 3,4-дигідро-1H-піридо[3,4- b]індол-2(9H)-іл)-2- фторпропан-1-ол	0,00023	506,2
395		(R)-3-((1R, 3R)-1-(2,6- дифтор-4-(2-(3- (фторметил)азетидин-1- іл)етокси)феніл)-3-метил- 3,4-дигідро-1H-піридо[3,4- b]індол-2(9H)-іл)-2- фторпропан-1-ол	0,000053	506,2	

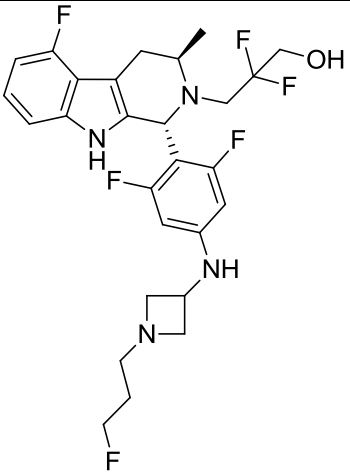
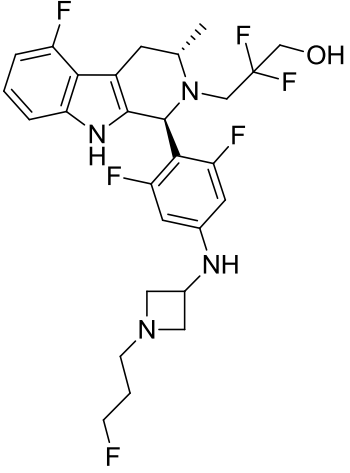
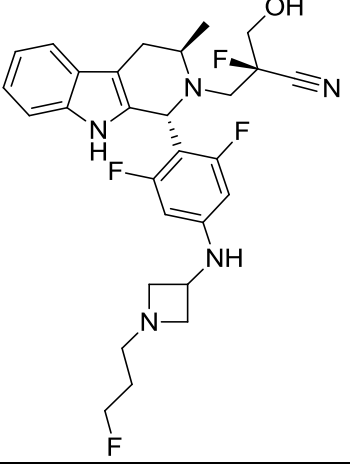
396		N-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-7-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,00011	529,2
397		N-(3,5-дифтор-4-((1S, 3S)-7-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,033	529,2
398		(S)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-5-фтор-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,00011	537,3
399		(R)-3-((1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-5-фтор-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0011	537,3

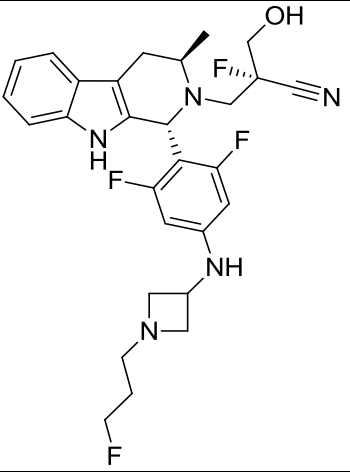
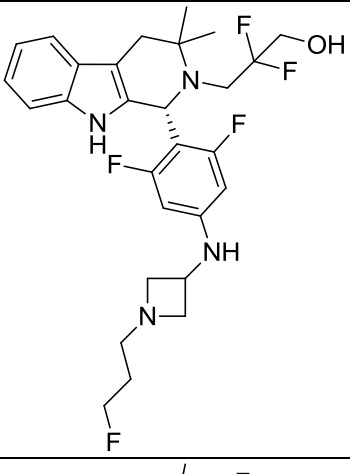
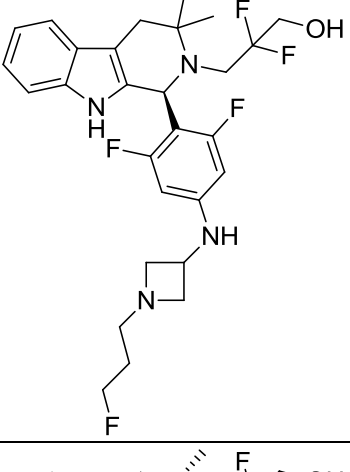
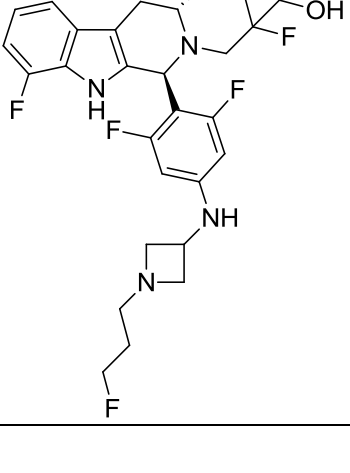
400		(R)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-5-фтор-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000023	537,3
401		(S)-3-((1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-5-фтор-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0024	537,3
402		(R)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-(фторметил)пропан-1-ол	0,000032	520,3
403		(S)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-(фторметил)пропан-1-ол	0,00013	520,3

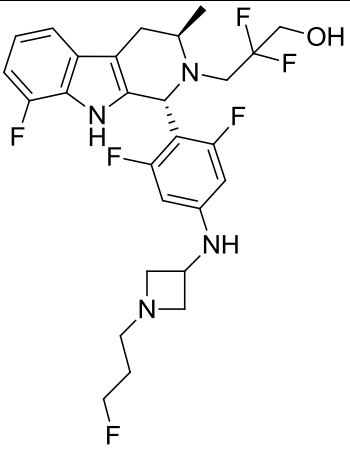
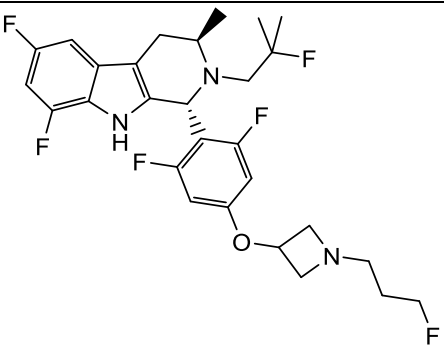
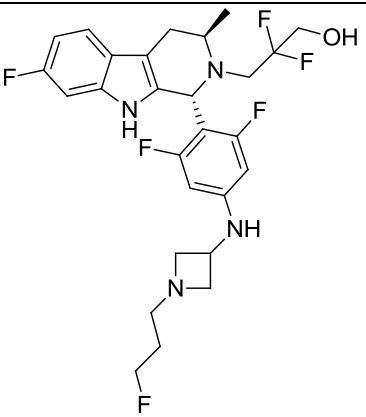
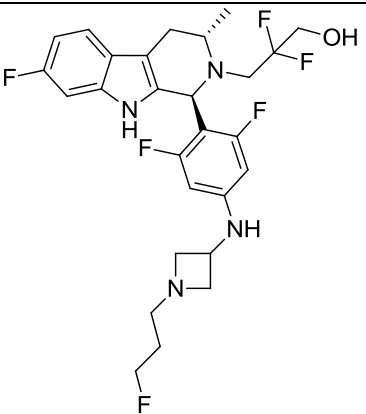
404		N-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)-1-(3-фторпропіл)-N-метилазетидин-3-амін	0,000745	517,3
405		(R)-N-(4-(2-(2,2-дифторетил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)-3,5-дифторфеніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,00023	517,3
406		(S)-N-(4-(2-(2,2-дифторетил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)-3,5-дифторфеніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,0018	507,3
407		N-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-5-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,00012	529,2

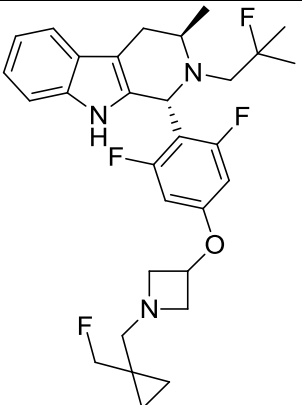
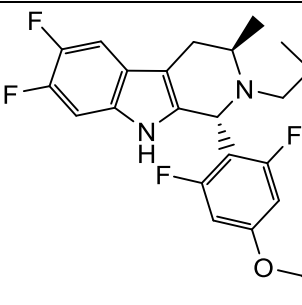
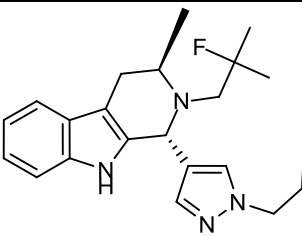
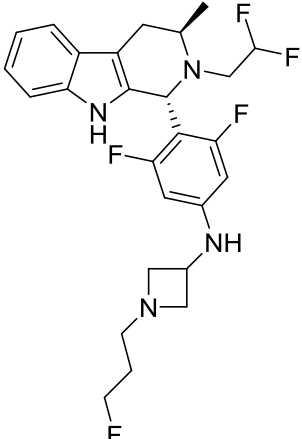
408		N-(3,5-дифтор-4-((1S, 3S)-5-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,0063	529,2
409		N-(3,5-дифтор-4-((1S, 3S)-8-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,026	529,2
410		N-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-8-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,00012	529,2
411		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(1-(3-фторпропіл)азетидин-3-ілокси)феніл)-2-((3-фтороксетан-3-іл)метил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,00007	518,3

412		(S)-3-((1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-7-фтор-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0013	537,3
413		(R)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-7-фтор-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000018	537,3
414		(S)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-7-фтор-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,00012	537,3
415		(R)-3-((1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-7-фтор-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0095	537,3

416		3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-5-фтор-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,000024	541,2
417		3-((1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-5-фтор-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,0033	541,2
418		(R)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-фтор-2-(гідроксиметил)пропаннітрил	0,000033	530,3

419		(S)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-фтор-2-(гідроксиметил)пропаннітрил	0,000026	530,3
420		(R)-3-(1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-3,3-диметил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,000117	537,3
421		(S)-3-(1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-3,3-диметил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,000146	537,3
422		3-((1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-8-фтор-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,0371	541,2

423		3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-8-фтор-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,000089	541,2
424		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(1-(3-фторпропіл)азетидин-3-ілокси)феніл)-6,8-дифтор-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол	0,0005	540,3
425		3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-7-фтор-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,000021	541,3
426		3-((1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-7-фтор-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол	0,00638	541,2

427		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-((1-(фторметил)циклопропіл)метил)азетидин-3-іл)окси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,000278	530,3
428		(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(1-(3-фторпропіл)азетидин-3-ілокси)феніл)-6,7-дифтор-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,0007	540,3
429		(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-1-(1-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)метил)-1H-пуразол-4-іл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол	0,00099	456,3
430		N-[4-[(1R, 3R)-2-(2,2-дифторетил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-1-іл]-3,5-дифтор-феніл]-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін	0,000065	493,2

ВВЕДЕННЯ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути введені будь-яким шляхом, що відповідає стану, який підлягає лікуванню. Відповідні шляхи включають пероральний, парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, внутрішньошкірний, інтратекальний і епідуральний), трансдермальний, ректальний, назальний, місцевий (в тому числі букальний і підязиковий), вагінальний, внутрішньочеревний, внутрішньолегеневий та інтраназальний. Для місцевого імуносупресивного лікування сполуки можуть бути введені в осередок ураження, включаючи перфузію або інше контактування трансплантата з інгібітором перед трансплантацією. Слід розуміти, що переважний шлях може змінюватися, наприклад, в залежності від стану реципієнта. Коли сполуку вводять перорально, вона може бути зібрана до складу у вигляді пігулки, капсули, таблетки і т.п. з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом. Коли сполуку вводять парентерально, вона може бути зібрана до складу з фармацевтично прийнятним парентеральним носієм і в стандартній

лікарській ін'єкційній формі, як детально описано нижче.

Доза для лікування людей може варіювати від приблизно 10 мг до приблизно 1000 мг сполуки формули I. Типова доза може становити від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг сполуки. Доза може вводитися один раз на день (*quater in die*, QID), два рази на день (*bis in die*, BID) або частіше в залежності від фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей, включаючи абсорбцію, розподілення, метаболізм та екскрецію конкретної сполуки. Крім того, фактори токсичності можуть впливати на дозування і схему введення. При пероральному введенні пігулки, капсули або таблетки можуть прийматися щодня або рідше протягом певного періоду часу. Схема може повторюватися протягом ряду циклів лікування.

СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ СПОЛУКАМИ ФОРМУЛИ I

Сполуки формули I згідно з даним винаходом можуть бути використані для лікування людини або тварини, яка страждає від захворювання або порушення, що виникли через аномальний рост, функції або поведінки клітин, пов'язаної з USP7, такої як імунне порушення, серцево-судинне захворювання, вірусна інфекція, запалення, порушення метаболізму/ендокринних функцій або неврологічне порушення, яке можна піддавати лікуванню відповідно до способу, що включає введення сполуки згідно з даним винаходом, визначеної вище. Людину або тварину, що страждає від раку, також можна лікувати відповідно до способу, що включає введення йому сполуки згідно з даним винаходом, визначеної вище. Стан пацієнта тим самим може бути покращено або полегшено.

Способи згідно з даним винаходом також включають лікування раку, вибраного серед раку молочної залози, раку яєчника, раку шийки матки, раку передміхурової залози, раку насінників, раку сечостатевого тракту, раку стравоходу, раку гортані, гліобластоми, нейробластоми, раку шлунка, раку шкіри, кератоакантоми, раку легенів, плоскоклітинної карциноми, крупноклітинної карциноми, недрібноклітинної карциноми легенів (NSCLC), дрібноклітинної карциноми, аденокарциноми легенів, раку кістки, раку товстого кишечника, аденоми, раку підшлункової залози, аденокарциноми, раку щитовидної залози, фолікулярної карциноми, недиференційованої карциноми, папілярної карциноми, семіноми, меланому, саркоми, карциноми сечового міхура, карциноми печінки і жовчних проток, карциноми нирок, раку підшлункової залози, мієлоїдних порушень, лімфоми, волосатоклітинного лейкозу, раку ротової порожнини, раку носоглотки, раку глотки, раку губи, раку язика, раку тонкої кишки, раку ободової і прямої кишки, раку товстої кишки, раку прямої кишки, раку головного мозку і центральної нервової системи, хвороби Ходжкіна, лейкемії, раку бронхів, раку щитовидної залози, раку печінки і жовчних проток, гепатоцелюлярного раку, раку шлунка, гліоми/гліобластоми, раку ендометрія, меланому, раку нирок і ниркової балії, раку сечового міхура, раку тіла матки, раку шийки матки, множинної мієломи, гострої мієлогенної лейкемії, хронічної мієлогенної лейкемії, лімфоцитарної лейкемії, хронічної лімфоїдної лейкемії (CLL), мієлоїдної лейкемії, раку порожнини рота і глотки, неходжкінської лімфоми, меланому і аденоми ворсинки товстої кишки.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

Для того щоб використовувати сполуку відповідно до даного винаходу для терапевтичного лікування ссавців, включаючи людину, її зазвичай збирають до складу відповідно до стандартної фармацевтичної практики у вигляді фармацевтичної композиції. Відповідно до цього аспекту даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку відповідно до даного винаходу в поєднанні з фармацевтично прийнятним розчинником або носієм.

Типову композицію готують шляхом змішування сполуки згідно з даним винаходом і носія, розчинника або ексципієнта. Відповідні носії, розчинники і наповнювачі добре відомі фахівцям в даній області і включають такі матеріали як вуглеводи, воски, розчинні у воді та/або набухаючі у воді полімери, гідрофільні або гідрофобні матеріали, желатин, масла, розчинники, воду і т.п. Конкретний використовуваний носій, розчинник або ексципієнт буде залежати від засобів і цілі, для якої сполука згідно з даним винаходом застосовується в даному випадку. Розчинники, як правило, вибрані на основі розчинників, визнаних фахівцями в даній області як безпечні (GRAS) для введення ссавцю. Як правило, безпечні розчинники є нетоксичними водними розчинниками, такими як вода та інші нетоксичні розчинники, які розчиняються або змішуються з водою. Відповідні водні розчинники включають воду, етанол, пропіленгліколь, поліетиленгліколи (наприклад, PEG 400, PEG 300) і т.д. та їх суміші. Композиції також можуть включати один або більше ніж один з буферів, стабілізуючих агентів, поверхнево-активних речовин, змочуючих агентів, змащувальних агентів, емульгаторів, суспендуєвих агентів, консервантів, антиоксидантів, непрозорих агентів, речовин, що сприяють ковзанню, технологічних модифікаторів, барвників, підсолоджувачів, ароматизаторів, ароматизаторів та інших відомих добавок, щоб забезпечити елегантну презентацію лікарського препарату (тобто сполуки згідно з

даним винаходом або їх фармацевтичної композиції) або допомогти у виготовленні лікарського препарату (тобто лікарського препарату).

Композиції можуть бути одержані з використанням стандартних процедур розчинення і змішування. Наприклад, субстанцію лікарського препарату (тобто сполуку згідно з даним винаходом або стабілізовану форму сполуки (наприклад, комплекс з похідною циклодекстрину або іншим відомим комплексоутворюючим агентом)) розчиняють у відповідному розчиннику в присутності одного або більше ніж одного з ексципієнтів, описаних вище. Сполуку згідно з даним винаходом, як правило, збирають в фармацевтичні лікарські форми для одержання легко контролюваного дозування лікарського препарату і для дотримання пацієнтом встановленого режиму.

Фармацевтична композиція (або склад) для застосування може бути упакована в різних формах в залежності від способу, використовуваного для введення лікарського препарату. Як правило, продукт для розповсюдження включає контейнер, який містить фармацевтичний склад, що зберігається в ньому, у відповідній формі. Відповідні контейнери добре відомі фахівцям в даній області і включають такі матеріали, як пляшки (пластикові та скляні), саше, ампули, пластикові мішки, металеві циліндри і т.п. Контейнер також може включати блок, стійкий до зовнішніх впливів, щоб запобігти необережний доступ до вмісту упаковки. Крім того, контейнер має нанесену на нього етикетку, що описує вміст контейнера. Етикетка також може включати відповідні застереження.

Фармацевтичні композиції сполук відповідно до даного винаходу можуть бути одержані для різних шляхів і типів введення. Наприклад, сполука формули I, що має необхідний ступінь чистоти, можливо, може бути змішана з фармацевтично прийнятними розчинниками, носіями, ексципієнтами або стабілізаторами (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.) у формі ліофілізованого складу, подрібненого порошку або водного розчину. Композиція може бути одержана шляхом змішування при кімнатній температурі і відповідному рН і з бажаним ступенем чистоти з фізіологічно прийнятними носіями, тобто носіями, які є нетоксичними для реципієнтів в використовуваних дозах і концентраціях. Значення рН складу залежить головним чином від конкретного застосування і від концентрації сполуки, але може варіювати від приблизно 3 до приблизно 8. Склад в ацетатному буфері при рН 5 є відповідним втіленням.

Сполуку зазвичай можна зберігати у вигляді твердої композиції, ліофілізованого складу або у вигляді водного розчину.

Фармацевтичні композиції винаходу будуть зібрані до композиції, дозовані і введені в такому режимі, тобто в кількості, концентрації, черги, курсом, в носії і таким способом введення, який відповідає належній медичній практиці. Фактори, які підлягають розгляду в даному контексті, включають конкретне порушення, яке підлягає лікуванню, конкретного ссавця, що підлягає лікуванню, клінічний стан окремого пацієнта, причину порушення, місце доставлення агента, спосіб введення, схему введення та інші фактори, відомі практикуючим лікарям. "Терапевтично ефективна кількість" сполуки для введення буде визначатися такими міркуваннями, і вона являє собою мінімальну кількість, необхідну для ослаблення або лікування гіперпроліферативного порушення.

В якості загальної пропозиції початкова фармацевтично ефективна кількість інгібітора, що вводиться парентерально в одній дозі, буде знаходитися в діапазоні приблизно 0,01-100 мг/кг, а саме приблизно 0,1-20 мг/кг маси тіла на день, з типовим початковим діапазоном використовуваної сполуки від 0,3 до 15 мг/кг/день.

Прийнятні розріджувачі, носії, наповнювачі і стабілізатори є нетоксичними для реципієнтів в використовуваних дозах і концентраціях і включають буфери, такі як фосфат, цитрат та інші органічні кислоти; антиоксиданти, включаючи аскорбінову кислоту та метіонін; консерванти (такі як хлорид октадецилдиметилбензиламонію; хлорид гексаметонію; хлорид бензалконію, хлорид бензетонію; фенол, бутиловий або бензиловий спирт; алкілпарабени, такі як метил- або пропілпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; і м-крезол); низькомолекулярні (менше ніж приблизно 10 залишків) поліпептиди; білки, такі як сироватковий альбумін, желатин або імуноглобуліни; гідрофільні полімери, такі як полівінілпіролідон; амінокислоти, такі як гліцин, глутамін, аспарагін, гістидин, аргінін або лізин; моносахариди, дисахариди та інші вуглеводи, включаючи глюкозу, манозу або декстрини; хелатуючі агенти, такі як етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА); цукри, такі як сахароза, маніт, трегалоза або сорбіт; солеутворюючі протиіони, такі як натрій; комплекси металів (наприклад, Zn-білкові комплекси); та/або неіонні поверхнево-активні речовини, такі як TWEEN™, PLURONICS™ або поліетиленгліколь (PEG). Активні фармацевтичні інгредієнти можуть бути також поміщені в мікрокапсули, одержані, наприклад, за допомогою методик коацервації або міжфазної полімеризації, наприклад,

гідроксиметилцелюлозні або желатинові мікрокапсули і поліметилметакрилатні мікрокапсули, відповідно, в колоїдних системах доставлення лікарських засобів (наприклад, ліпосомах, альбумінових мікросферах, мікроемульсіях, наночастинках і нанокапсулах) або в макроемульсіях. Такі методики описані в Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

Можуть бути виготовлені препарати сполук формули I з уповільненим вивільненням. Відповідні приклади препаратів з уповільненим вивільненням включають напівпроникні матриці з твердих гідрофобних полімерів, що містять сполуки формули I, де матриці присутні у вигляді формованих виробів, наприклад, плівок, або мікрокапсул. Приклади матриць з уповільненим вивільненням включають складні поліефіри, гідрогелі (наприклад, полі(2-гідроксіетилметакрилат) або полівініловий спирт), полілактиди (US 3773919), співполімери L-глутамінової кислоти і гамма-етил-L-глутамату, нерозкладений етиленвінілацетат, розкладані співполімери молочної кислоти і гліколевої кислоти, такі як LUPRON DEPOT™ (ін'єкційні мікросфери, що складаються з співполімеру молочної кислоти і гліколевої кислоти і лейпроліду ацетату) і полі-D-(-)-3-гідроксимасляну кислоту.

Ці композиції включають такі композиції, які підходять для шляхів введення, описаних в даному документі. Композиції можуть бути зручно представлені в одиничній дозованій формі і можуть бути одержані будь-яким із способів, добре відомих в області фармацевтики. Методики і композиції, як правило, можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Істон, Пенсільванія, США). Такі способи включають етап асоціації активного інгредієнта з носієм, який складається з одного або більше ніж одного допоміжного інгредієнта. Як правило, композиції одержують шляхом однорідної і безпосередньої асоціації активного інгредієнта з рідкими носіями, з тонко подрібненими твердими носіями або з обома, а потім, при необхідності, формування продукту.

Композиції сполуки формули I, придатні для перорального введення, можуть бути приготовлені у вигляді дискретних одиниць, таких як пігулки, капсули, облатки або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь визначену кількість сполуки формули I. Пресовані таблетки можуть бути одержані шляхом пресування у відповідному апараті активного інгредієнта в вільно-рідкій формі, такого як порошок або гранули, можливо, змішаного зі зв'язуючим агентом, змашуючим агентом, інертним розчинником, консервантом, поверхнево-активною речовиною або диспергуючим агентом. Формовані таблетки можуть бути виготовлені шляхом формування у відповідному апараті суміші порошкоподібного активного інгредієнта, зволоженого інертним рідким розріджувачем. Таблетки, можливо, можуть бути покриті оболонкою або можуть бути ділимыми і, можливо, зібрані до складу таким чином, щоб забезпечити повільне або контрольоване вивільнення активного інгредієнта з них. Таблетки, пастилки, льодяники, водні або масляні суспензії, дисперговані порошки або гранули, емульсії, тверді або м'які капсули, наприклад желатинові капсули, сиропи або еліксири можуть бути приготовані для перорального застосування. Композиції сполук формули I, призначені для перорального застосування, можуть бути одержані відповідно до будь-якого способу, відомого в даній області для одержання фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або більше ніж один агент, включаючи підсолоджувачі, ароматизатори, барвники і консерванти, щоб забезпечити препарату приємний смак. Прийнятними є таблетки, що містять активний інгредієнт в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами, які підходять для виготовлення таблеток. Ці наповнювачі можуть бути, наприклад, інертними розчинниками, такими як карбонат кальцію або натрію, лактоза, фосфат кальцію або натрію; гранулюючими і дезінтегруючими агентами, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язуючими агентами, такими як крохмаль, желатин або гуміарабік; і змашувальними агентами, такими як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути непокритими або можуть бути покриті за допомогою відомих методик, включаючи мікроінкапсуляції, щоб затримати дезінтеграцію і адсорбцію в шлунково-кишковому тракті і тим самим забезпечити пролонговану дію протягом більш тривалого періоду. Наприклад, може бути використаний затримуючий матеріал, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, один або з воском.

Для лікування очей або інших зовнішніх тканин, наприклад, порожнини рота і шкіри, композиції переважно наносять у вигляді мазі або крему, що містить активний інгредієнт (інгредієнти) в кількості, наприклад, від 0,075 до 20 % за масою. При приготуванні у вигляді мазі активні інгредієнти можуть бути використані або з парафіну, або зі змішаною з водою мазевою основою. Альтернативно, активні інгредієнти можуть бути приготовані у вигляді крему з кремовою основою "масло у воді". При бажанні водна фаза кремової основи може включати багатоатомний спирт, тобто спирт, який має дві або більше двох гідроксильні групи, такої як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин і поліетиленгліколь (в тому числі PEG

400) та їх суміші. Композиції для місцевого застосування при бажанні можуть включати сполуку, яка підсилює абсорбцію або проникнення активного інгредієнта через шкіру або інші уражені області. Приклади таких агентів, що сприяють проникненню через шкіру, включають диметилсульфоксид і родинні аналоги. Масляна фаза емульсій даного винаходу може бути складена з відомих інгредієнтів відомим способом. Хоча фаза може містити тільки емульгатор, вона, бажано, містить суміш щонайменше одного емульгатора або з жиром, або з маслом, або і з жиром, і з маслом. Переважно, гідрофільний емульгатор включений разом з ліпофільним емульгатором, який діє як стабілізатор. Переважно також включення і масла, і жиру. Разом емульгатор (емульгатори) зі стабілізатором або без нього утворює так званий емульгуючий віск, а віск разом з маслом і жиром утворює так звану емульгуючу мазеву основу, яка формує масляну диспергуючу фазу кремових композицій. Емульгатори і стабілізатори емульсії, придатні для застосування в композиціях винаходу, включають Tween® 60, Span® 80, цетостеариловий спирт, бензиловий спирт, міристиловий спирт, гліцерилмоностеарат і натрію лаурилсульфат.

Водні суспензії сполук формули I містять активні матеріали в суміші з ексципієнтами, придатними для виготовлення водних суспензій. Такі наповнювачі включають суспендуючий агент, такий як карбоксиметилцелюлоза натрію, кроскармелоза, повідон, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камідь і аравійська камідь, і диспергуючі або змочувальні агенти, такі як природні фосфатиди (наприклад, лецитин), продукт конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами (наприклад, поліоксіетиленстеарат), продукт конденсації етиленоксиду з довголанцюговим аліфатичним спиртом (наприклад, гептадекаетиленоксицетанол), продукт конденсації етиленоксиду з частковим складним ефіром, одержаним з жирної кислоти і ангідриду гекситолу (наприклад, моноолеат поліоксіетиленсорбітану). Водна суспензія також може містити один або більше ніж один консервант, такий як етил- або н-пропіл-п-гідроксибензоат, один або більше ніж один барвник, один або більше ніж один ароматизуючий агент і один або більше ніж один підсолоджувач, такий як сахароза або сахарин.

Фармацевтичні композиції сполук формули I можуть перебувати в формі стерильного ін'єкційного препарату, такого як стерильна ін'єкційна водна або масляна суспензія. Ця суспензія може бути зібрана до складу відповідно до відомих рівнів техніки з використанням відповідних диспергуючих або змочуючих агентів і суспендуючих агентів, які були вказані вище. Стерильний ін'єкційний препарат також може бути стерильним ін'єкційним розчином або суспензією в нетоксичному розчиннику або розчиннику, прийнятному для парентерального введення, такому як розчин в 1,3-бутандіолі, або може бути приготований у вигляді порошку. Серед прийнятних носіїв і розчинників, які можна використовувати, можна вказати воду, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелетючі масла традиційно можуть бути використані в якості розчинника або суспендуючого середовища. Для цього може бути використано будь-яке нелетюче масло, в тому числі синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, в приготуванні ін'єкційних препаратів аналогічно можуть бути використані жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Кількість активного інгредієнта, яку можна об'єднати з матеріалом носія для одержання разової лікарської форми, буде варіювати в залежності від пацієнта і конкретного режиму введення. Наприклад, склад з уповільненим вивільненням, призначений для перорального введення людині, може містити приблизно від 1 до 1000 мг активного матеріалу, змішаного з відповідною і зручною кількістю матеріалу-носія, яка може варіювати від приблизно 5 до приблизно 95 % від загального об'єму композицій (за масою). Фармацевтична композиція може бути приготовлена так, щоб надавати легко вимірні кількості для введення. Наприклад, водний розчин, призначений для внутрішньовенного вливання, може містити від приблизно 3 до 500 мкг активного інгредієнта на мілілітр розчину для того, щоб вливання могло статися в потрібному об'ємі зі швидкістю приблизно 30 мл/г.

Композиції, придатні для парентерального введення, включають водні і неводні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні агенти і розчинені речовини, які надають композиції ізотонічність з кров'ю передбачуваного реципієнта; а також водні та неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендуючі агенти та загусники.

Композиції, придатні для місцевого введення в око, включають також очні краплі, в яких активний інгредієнт розчинений або суспендований в потрібному носії, особливо у водному розчиннику для активного інгредієнта. Активний інгредієнт переважно присутній в таких композиціях в концентрації приблизно від 0,5 до 20 % за масою, наприклад, приблизно від 0,5 до 10 % за масою, наприклад, приблизно 1,5 % за масою.

Композиції, придатні для місцевого введення в порожнину рота, включають льодяники, що

містять активний інгредієнт в ароматизованій основі, зазвичай в сахарозі і гуміарабіку або трагаканті; пастилки, що містять активний інгредієнт в інертній основі, такої як желатин і гліцерин або сахароза і гуміарабік; і рідини для полоскання рота, що містять активний інгредієнт в потрібному рідкому носії.

5 Композиції для ректального введення можуть бути представлені у вигляді супозиторіїв з відповідною основою, що містить, наприклад, масло какао або саліцилат.

Композиції, придатні для внутрішньолегенового або назального введення, мають розмір частинок, наприклад, в діапазоні від 0,1 до 500 мікрон (включаючи розміри частинок в діапазоні від 0,1 до 500 мікрон зі зростанням на мікрони, наприклад, 0,5, 1, 30 мікрон, 35 мікрон і т.д.), які вводять шляхом швидкої інгаляції через носовий прохід або шляхом інгаляції через рот так, щоб вони досягали альвеолярних мішечків. Відповідні композиції включають водні або масляні розчини активного інгредієнта. Композиції, придатні для аерозольного або сухопорошкового введення, можуть бути одержані відповідно до звичайних способів і можуть бути доставлені з іншими терапевтичними агентами, такими як сполуки, що використовуються в даний час в лікуванні або профілактиці порушень, описаних нижче.

15 Композиції, придатні для вагінального введення, можуть бути представлені у вигляді песаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пін або спреїв, що містять на додаток до активного інгредієнта такі носії, які будуть придатними і відомими в даній області.

Композиції можуть бути упаковані в контейнери для одиної дози або в багатодозові контейнери, наприклад в запаяні ампули і флакони, і можуть зберігатися в ліофілізованому (висушеному шляхом заморожування) стані, що вимагає для ін'єкції тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад води, безпосередньо перед застосуванням. Розчини й суспензії для ін'єкцій одержують безпосередньо перед введенням з стерильних порошоків, гранул і таблеток раніше описаного типу. Переважно одиїнічні дозовані композиції містять добову дозу активного інгредієнта або одну денну субдозу, як описано вище, або її відповідну частину.

Даний винахід також передбачає композиції для застосування у ветеринарії, що містять щонайменше один активний інгредієнт, описаний вище, разом з "ветеринарним носієм". Ветеринарні носії являють собою речовини, придатні для введення композиції, і можуть бути твердими, рідкими або газоподібними матеріалами, які є інертними або прийнятними в ветеринарії і сумісними з активним інгредієнтом. Ці ветеринарні композиції можна вводити парентерально, перорально або будь-яким іншим бажаним шляхом.

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ

Сполуки формули I можуть бути використані окремо або в комбінації з додатковими терапевтичними агентами для лікування захворювання або порушення, описаного в даному документі, такого як запалення або гіперпроліферативне порушення (наприклад, рак). У деяких втіленнях сполука формули I об'єднана в фармацевтичному комбінованому складі або дозується в режимі комбінованої терапії з додатковою, другою терапевтичною сполукою, яка володіє протизапальними і антигіперпроліферативними властивостями, або вона використовується для лікування запалення, порушення імунної відповіді або гіперпроліферативного порушення (наприклад, раку). Додатковий терапевтичний агент може являти собою інгібітор Bcl-2, інгібітор JAK, інгібітор PI3K, інгібітор mTOR, протизапальний агент, імуномодулюючий агент, хіміотерапевтичний агент, підсилювач апоптозу, нейротропний фактор, агент для лікування серцево-судинного захворювання, агент для лікування захворювання печінки, противірусний агент, агент для лікування захворювань крові, агент для лікування діабету, а також агент для лікування імунодефіцитних порушень. Другий терапевтичний агент може бути протизапальним NSAID-агентом (від англ. Nonsteroidal anti-inflammatory agent - нестероїдний протизапальний агент). Другий терапевтичний агент може бути хіміотерапевтичним агентом. Друга сполука фармацевтичного комбінованого складу або режиму дозування переважно має додаткові активності до сполуки формули I, такі, що вони не роблять негативного впливу друг на друга. Такі сполуки переважно присутні в комбінації в кількостях, які ефективні для даної мети. В одному втіленні композиція даного винаходу включає сполуку формули I або її стереоізомер, таутомер, сольват, метаболіт або фармацевтично прийнятну сіль або проліки в комбінації з терапевтичним агентом, таким як NSAID.

55 Комбінована терапія може бути проведена у формі одночасного або послідовного режиму. При послідовному введенні комбінація може бути введена за допомогою двох або більше введень. Комбіноване введення включає спільне введення з використанням окремих складів або одного фармацевтичного складу і послідовне введення в будь-якому порядку, де переважно є період часу, коли обидва (або всі) активних агента одночасно проявляють свої

біологічні активності.

Відповідні дозування для будь-якого з вищевказаних спільно введених агентів є такими, які використовуються в даний час, і можуть бути знижені за рахунок комбінованої дії (синергії) знову ідентифікованого агента та інших терапевтичних агентів або процедур.

5 Комбінована терапія може забезпечити "синергію" і надати "синергетичний" ефект, тобто коли досягається ефект при спільному застосуванні активних інгредієнтів більше, ніж сума ефектів, які отримують при окремому застосуванні сполук. Синергетичний ефект може бути отриманий в тому випадку, якщо активні інгредієнти: (1) поєднані в одному препараті і вводяться або доставляються одночасно у вигляді комбінованої одиничної лікарської форми; 10 (2) доставляються по черзі або паралельно у вигляді окремих складів; або (3) вводяться за якоюсь іншою схемою. Коли застосовується альтернативна терапія, синергетичний ефект може бути досягнутий, якщо сполуки вводять або доставляють послідовно, тобто у вигляді різних ін'єкцій в окремих шприцах, окремих таблетках або капсулах або окремих інфузіях. Як правило, при альтернативній терапії ефективна доза кожного активного інгредієнта вводиться 15 послідовно, тобто по порядку, в той час як при комбінованій терапії ефективні дози двох або більше активних інгредієнтів вводяться разом.

У конкретному втіленні терапії сполука формули I або її стереоізомер, таутомер, сольват, метаболіт або фармацевтично прийнятна сіль або проліки можуть бути об'єднані з іншими терапевтичними, гормональними агентами або антитілами, такими як ті, які описані в даному 20 документі, а також з хірургічним лікуванням і променевою терапією. Таким чином, комбінована терапія відповідно до даного винаходу включає введення щонайменше одної сполуки формули I або її стереоізомера, таутомера, сольвату, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі або проліків, а також застосування щонайменше одного іншого способу лікування раку. Кількості сполуки (сполук) формули I та іншого фармацевтично активного терапевтичного агента (агентів) 25 і відносні періоди введення вибирають так, щоб досягти бажаного комбінованого терапевтичного ефекту.

У деяких втіленнях сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль використовують в поєднанні з інгібітором ароматази, інгібітором шляху фосфоінозитид-3-кінази (PI3K)/mTOR, інгібітором CDK 4/6, інгібітором HER-2, інгібітором EGFR, інгібітором PD-1, інгібітором полі-АДФ-рибозної полімерази (PARP), інгібітором гістондеацетилази (HDAC), інгібітором HSP90, інгібітором VEGFR, інгібітором АКТ, хіміотерапією або будь-якою їх комбінацією. 30

У деяких втіленнях фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, вводять в комбінації з терапевтичним агентом, вибраним серед паклітакселу, анастрозолу, екземестану, циклофосфаміду, епірубіцину, фульвестранту, летрозолу, гемцитабіну, трастузумабу (HERCEPTIN®, Genentech), трастузумабу емтансину (KADCYLA®, Genentech), пегфілграстиму, філграстиму, тамоксифену, доцетакселу, тореміфену, вінорелбіну, капецитабіну та іксабепілону. 35

У деяких втіленнях сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль використовують в поєднанні з гормонблокуючою терапією, хіміотерапією, променевою терапією, 40 моноклональними антитілами або їх комбінаціями.

Гормонблокуюча терапія включає застосування агентів, які блокують продукцію естрогенів або блокують естрогенові рецептори. У деяких втіленнях гормонблокуюча терапія включає застосування модуляторів естрогенових рецепторів та інгібіторів ароматази. Модулятори естрогенових рецепторів включають трифенілетиленові похідні (наприклад, тамоксифен, тореміфен, дролоксифен, 3-гідрокситамоксифен, ідоксифен, TAT-59 (фосфорильована похідна 4-гідрокситамоксифену) і GW5638 (карбоновокислотна похідна тамоксифену)); нестероїдні модулятори естрогенових рецепторів (наприклад, ралоксифен, LY353381 (SERM3) і LY357489); стероїдні модулятори естрогенових рецепторів (наприклад, ICI-182,780). Інгібітори ароматази включають стероїдні інгібітори ароматази і нестероїдні інгібітори ароматази. Стероїдні інгібітори ароматази включають, але не обмежуючись ними, екземестан. Нестероїдні інгібітори ароматази включають, але не обмежуючись ними, анастрозол і летрозол. 45 50

У деяких втіленнях сполука формули I або її фармацевтичне застосування вводять в комбінації з інгібітором CDK 4/6. У деяких втіленнях інгібітор CDK 4/6 являє собою палбоцикліб (PD-0332991), рибоцикліб (LEE011) або LY283519. У деяких втіленнях інгібітор CDK 4/6 являє собою LEE011. У деяких втіленнях рибоцикліб (LEE011) вводять в дозі від приблизно 10 мг на 55 день до приблизно 1000 мг на день. У деяких втіленнях LEE011 вводять в дозі приблизно 400 мг на день, приблизно 500 мг на день або приблизно 600 мг на день. У деяких втіленнях добову дозу LEE011 вводять перорально. У деяких втіленнях добову дозу рибоциклібу (LEE011) вводять перорально один раз на день протягом трьох тижнів, після чого триває тижневий відпочинок від лікарського препарату, протягом якого рибоцикліб (LEE011) не вводиться. 60

У деяких втіленнях сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль вводять в комбінації з інгібітором шляху фосфоінозитидів-3-кінази (PI3K)/mTOR. У деяких втіленнях інгібітор шляху фосфоінозитид-3-кінази (PI3K)/mTOR являє собою еверолімус, темсиролімус, BEZ235 (дактолісіб), BYL719 (альпелісіб), GDC0032 (тазелісіб), BKM120 (бупарлісіб), BGT226, GDC0068 (іпатасертіб), GDC-0980 (апітолісіб), GDC0941 (піктилісіб), INK128 (MLN0128), INK1117, OSI-027, CC-223, AZD8055, SAR245408, SAR245409, PF04691502, WYE125132, GSK2126458, GSK-2636771, BAY806946, PF-05212384, SF1126, PX866, AMG319, ZSTK474, Cal101 (іделалісіб), PWT33597, CU-906, AZD-2014 або CUDC-907. У деяких втіленнях інгібітор шляху фосфоінозитид-3-кінази (PI3K)/mTOR являє собою еверолімус. У деяких втіленнях еверолімус вводять в дозі від приблизно 1 мг на день до приблизно 20 мг на день. У деяких втіленнях еверолімус вводять в дозі приблизно 2,5 мг на день, приблизно 5 мг на день або приблизно 10 мг на день. У деяких втіленнях добову дозу еверолімуса вводять один раз на день. У деяких втіленнях інгібітор шляху фосфоінозитид-3-кінази (PI3K)/mTOR являє собою BKM120 (бупарлісіб). У деяких втіленнях BKM120 (бупарлісіб) вводять в дозі від приблизно 5 мг на день до приблизно 500 мг на день. У деяких втіленнях BKM120 вводять в дозі від приблизно 50 мг на день до приблизно 100 мг на день. У деяких втіленнях BKM120 вводять в дозі приблизно 100 мг на день. У деяких втіленнях добову дозу BKM120 вводять один раз на день. У деяких втіленнях інгібітор шляху фосфоінозитид-3-кінази (PI3K)/mTOR являє собою BYL719. У деяких втіленнях BYL719 вводять в дозі від приблизно 25 мг на день до приблизно 1000 мг на день. У деяких втіленнях BYL719 вводять в дозі приблизно 250 мг на день або приблизно 350 мг на день. У деяких втіленнях добову дозу BYL719 вводять один раз на день.

МЕТАБОЛІТИ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

Також під об'єм даного винаходу підпадають продукти метаболізму *in vivo* формули I, описаної в даному документі. Такі продукти можуть утворюватися, наприклад, при окисленні, відновленні, гідролізі, амідуванні, дезамідуванні, етерифікації, деетерифікації, ферментативному розщепленні і т.п. введеної сполуки. Відповідно, винахід включає метаболіти сполук формули I, в тому числі сполуки, одержані в процесі, що включає контактування сполуки даного винаходу з ссавцям протягом періоду часу, достатнього для одержання її метаболічного продукту.

Метаболічні продукти зазвичай виявляють шляхом приготування міченої радіоактивним ізотопом (наприклад, ^{14}C або ^3H) сполуки згідно з даним винаходом, введення її парентерально в детектованій дозі (наприклад, більше ніж приблизно 0,5 мг/кг) тварині, такої як щур, миша, морська свинка, мавпа, або людині, залишаючи достатньо часу для того, щоб метаболізм стався (як правило, приблизно від 30 секунд до 30 годин), і виділення продуктів її перетворення з сечі, крові або інших біологічних зразків. Ці продукти легко виділити, так як вони позначені (інші виділяють з використанням антитіл, здатних зв'язувати епітопи, що зберігаються в метаболіті). Метаболічні структури визначаються звичайними способами, наприклад, шляхом аналізів МС, РХ/МС або ЯМР (ядерно-магнітний резонанс). Як правило, аналіз метаболітів проводиться таким же чином, як і звичайні дослідження метаболізму лікарських засобів, добре відомі фахівцям в даній області. Метаболічні продукти, до тих пір, поки вони не виявляються *in vivo*, можуть бути використані в діагностичних аналізах для терапевтичного дозування сполук згідно з даним винаходом.

ПРОДУКТИ ВИРОБНИЦТВА

В іншому втіленні даного винаходу продукт виробництва, або "набір", що містить матеріали, які можна використовувати для лікування захворювань і порушень, описаних вище. В одному втіленні набір містить контейнер, що містить сполуку формули I або її стереоізомер, таутомер, сольват, метаболіт або фармацевтично прийнятну сіль або проліки. Даний набір також може містити етикетку або вкладиш, вкладений в упаковку або поєднаний із контейнером. Термін "вкладиш в упаковку" використовується для позначення інструкцій, зазвичай включаються в комерційні упаковки терапевтичних продуктів, які містять інформацію про показання, застосування, дозування, введення, протипоказання та/або застереження, що стосуються застосування таких терапевтичних продуктів. Відповідні контейнери включають, наприклад, пляшки, флакони, шприци, блистерні упаковки і т.д. Контейнер може бути виконаний з різних матеріалів, таких як скло або пластик. Контейнер може містити сполуку формули I або її композицію, яка є ефективною для лікування стану, і може мати стерильний вхідний отвір (наприклад, контейнер може являти собою пакет для внутрішньовенного розчину або флакон, що має пробку, яку проколюють голкою для підшкірних ін'єкцій). Щонайменше один активний агент в композиції являє собою сполуку формули I. На етикетці або вкладиші в упаковку зазначено, що дана композиція використовується для лікування вибраного стану, такого як рак. Крім того, на етикетці або вкладиші в упаковку може бути зазначено, що пацієнт, який

піддається лікуванню, має таке порушення як гіперпроліферативне порушення, нейродегенерація, гіпертрофія серця, біль, мігрень або нейротравматичне захворювання або подія. В одному втіленні на етикетці або вкладиші зазначено, що композиція, яка містить сполуку формули I, може бути використана для лікування порушення, що розвинулося в результаті аномального росту клітин. На етикетці або вкладиші в упаковку також може бути зазначено, що композиція може бути використана для лікування інших порушень. Альтернативно або додатково, продукт виробництва також може містити другий контейнер, що містить фармацевтично прийнятний буфер, наприклад, бактеріостатичну воду для ін'єкцій (bacteriostatic water for injection, BWFI), забуферений фосфатом фізіологічний розчин, розчин Рінгера та розчин глюкози. Також він може включати інші матеріали, бажані з комерційної точки зору і з точки зору користувача, в тому числі інші буфери, розріджувачі, фільтри, голки і шприци.

Набір також може містити вказівки відносно введення сполуки формули I і другого фармацевтичного складу, якщо він присутній. Наприклад, якщо набір містить першу композицію, що містить сполуку формули I, і другу фармацевтичну композицію, то набір також може включати вказівки відносно одночасного, послідовного або роздільного введення першої і другої фармацевтичної композицій пацієнту, який цього потребує.

В іншому втіленні набори підходять для доставлення твердих пероральних форм сполуки формули I, таких як таблетки або капсули. Такий набір переважно включає ряд одиничних дозувань. Такі набори можуть включати карту з дозуванням, розташованими в порядку їх передбачуваного використання. Прикладом такого набору є "блістер". Блістерні упаковки добре відомі в пакувальній промисловості і широко використовуються для упаковки фармацевтичних одиничних лікарських форм. При бажанні може додаватися помічник для запам'ятовування, наприклад, у вигляді чисел, букв або інших маркувань або з календарної вставкою, що позначає дні в схемі лікування, в які можуть бути введені дози.

Відповідно до одного з втілень набір може включати (а) перший контейнер з сполукою формули I, що містяться в ньому; і, можливо, (b) другий контейнер з другою фармацевтичною композицією, що міститься в ньому, де друга фармацевтична композиція містить другу сполуку з антигіперпроліферативною активністю. Альтернативно або додатково, даний набір також може містити третій контейнер, що містить фармацевтично прийнятний буфер, наприклад, бактеріостатичну воду для ін'єкцій (BWFI), забуферений фосфатом фізіологічний розчин, розчин глюкози і розчин Рінгера. Він також може включати інші матеріали, бажані з комерційної точки зору і з точки зору користувача, в тому числі інші буфери, розріджувачі, фільтри, голки і шприци.

У деяких інших втіленнях, де набір містить композицію формули I і другий терапевтичний агент, цей набір може містити контейнер для утримання окремих композицій, наприклад, розділений флакон або розділений пакет з фольги; проте, окремі композиції також можуть міститися в одному, нерозділеному контейнері. Як правило, набір містить інструкції по введенню окремих компонентів. Форма набору є особливо вигідною, коли окремі компоненти переважно вводяться в різних лікарських формах (наприклад, пероральній і парентеральній), з різними інтервалами дозування, або коли титрування окремих компонентів комбінації бажано проводити лікуючим лікарем.

ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

Сполуки формули I можуть бути синтезовані за допомогою шляхів синтезу, які включають процеси, аналогічні тим, які добре відомі в хімічних областях, особливо в світлі даного опису, і тим, які описані для інших гетероциклів в: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Editors Katritzky і Rees, Elsevier, 1997, наприклад, том 3; *Liebigs Annalen der Chemie*, (9):1910-16, (1985); *Helvetica Chimica Acta*, 41:1052-60, (1958); *Arzneimittel-Forschung*, 40(12):1328-31, (1990), кожний з яких спеціально включений за допомогою посилання. Вихідні матеріали, як правило, доступні з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemicals (Мілуокі, Вісконсин, США) або можуть бути легко одержані за допомогою способів, добре відомих фахівцям в даній області (наприклад, одержані способами, в цілому описаними в Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006 ed.), або в Beilsteins *Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включаючи доповнення (також доступні через онлайн-базу даних Beilstein).

Перетворення синтетичних хімічних речовин і методики захисних груп (додавання і видалення захисних груп), які використовуються в синтезі сполук формули I, а також необхідні реагенти і проміжні продукти добре відомі в даній області і включають, наприклад, ті, які описані в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); і в L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) та в їх наступних виданнях.

Сполуки формули I можуть бути одержані окремо або у вигляді бібліотек сполук, що містять щонайменше 2, наприклад від 5 до 1000 сполук або від 10 до 100 сполук. Бібліотеки сполук формули I можуть бути одержані шляхом комбінаторного підходу "розділити і змішати" або шляхом множинного паралельного синтезу з використанням хімічних реакцій в розчині або на

твердій фазі, за допомогою процедур, відомих фахівцям в даній області. Таким чином, згідно з іншим аспекту даного винаходу запропонована бібліотека сполук, що містить щонайменше дві сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі.

Приклади, наведені в даному документі, передбачають ілюстративні способи одержання сполук формули I. Фахівцям в даній області буде зрозуміло, що для синтезу сполук формули I можуть бути використані інші шляхи синтезу. Хоча в графічних матеріалах і в прикладах зображені і обговорюються конкретні вихідні матеріали і реагенти, вони можуть бути легко замінені іншими вихідними матеріалами і реагентами для одержання різноманітності похідних та/або умов реакції. Крім того, багато з ілюстративних сполук, одержаних описаними способами, можуть бути додатково модифіковані в світлі даного опису за допомогою традиційних хімічних реакцій, добре відомих фахівцям в даній області.

При одержанні сполук формул I може бути необхідний захист віддалених функціональних груп (наприклад, первинного або вторинного аміну) проміжних продуктів. Необхідність такого захисту буде змінюватися в залежності від природи віддаленої функціональної групи і від умов способів одержання. Відповідні групи для захисту аміногруп включають ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбоніл (BOC), бензилоксикарбоніл (CBz) і 9-флуоренілметиленоксикарбоніл (Fmoc). Необхідність такого захисту легко визначить фахівець в даній області. Загальний опис захисних груп і їх застосування див. в T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

У способах одержання сполук формули I може бути вигідно відділення продуктів реакції один від одного та/або від вихідних матеріалів. Необхідні продукти з кожного етапу або серії етапів відокремлюють та/або очищають до потрібного ступеня гомогенності за допомогою методик, відомих в даній області. Як правило, таке розподілення включає багатofазну екстракцію, кристалізацію з розчинника або суміші розчинників, дистиляцію, сублімацію або хроматографію. Хроматографія може включати будь-яке число способів, включаючи, наприклад: обернено-фазову і нормально-фазову; ексклюзивну; іонообмінну; способи і апарати рідинної хроматографії високого, середнього та низького тиску; маломасштабну аналітичну; хроматографію з псевдорухомим шаром (simulated moving bed, SMB) і препаративну тонкошарову або товстошарову хроматографію, а також методики маломасштабної тонкошарової та флеш-хроматографії.

Інший клас способів розділення включає обробку суміші реагентом, вибраним для зв'язування або іншим чином відділення потрібного продукту, не прореагованого вихідного матеріалу, побічного продукту реакції і т.п. Такі реагенти включають адсорбенти або абсорбенти, такі як активоване вугілля, молекулярні сита, іонообмінні середовища і т.п. Альтернативно, реагенти можуть бути кислотами в разі основного матеріалу, основами в разі кислого матеріалу, зв'язуючими реагентами, такими як антитіла, що зв'язують білки, селективними хелатуючими агентами, такими як краун-ефіри, реагенти для екстрагування іонів в системі рідина/рідина (LIX) і т.п. Вибір відповідних способів розділення залежить від природи використовуваних матеріалів, наприклад, від температури кипіння і молекулярної маси при дистиляції і сублімації, від наявності або відсутності полярних функціональних груп при хроматографії, від стабільності матеріалів в кислотних і основних середовищах при багатofазній екстракції і т.п.

Суміші діастереомерів можуть бути розділені на окремі діастереомери на основі їх фізико-хімічних відмінностей за допомогою способів, добре відомих фахівцям в даній області, наприклад, за допомогою хроматографії та/або фракційної кристалізації. Енантіомери можуть бути розділені шляхом перетворення енантіомерної суміші в суміш діастереомерів шляхом реакції з відповідною оптично активною сполукою (наприклад, хіральною допоміжним агентом, таким як хіральний спирт або хлорид кислоти Мошера), розділення діастереомерів і перетворення (наприклад, шляхом гідролізу) окремих діастереоізомерів у відповідні чисті енантіомери. Крім того, деякі із сполук даного винаходу можуть бути атропоізомерами (наприклад, заміщені діарилами) і розглядаються як частина даного винаходу. Енантіомери також можуть бути розділені з використанням хіральної ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія)-колонки.

Окремий стереоізомер, наприклад, енантіомер, по суті вільний від його стереоізомера, може бути одержаний розділенням рацемічної суміші за допомогою такого способу як формування діастереомерів з використанням оптично активних розділяючих агентів (Eliel, E. and Wilen, S.

"Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Рацемічні суміші хіральних сполук даного винаходу можуть бути розділені та ізолювані за допомогою будь-якого відповідного способу, включаючи: (1) формування іонних, діастереомерних солей з хіральними сполуками і розділення шляхом

фракційної кристалізації або іншими способами, (2) формування діастереомерних сполук з хіральними реагентами для дериватизації, розділення діастереомерів і перетворення в чисті стереоізомери, і (3) відділення по суті чистих або збагачених стереоізомерів безпосередньо в хіральних умовах. Див: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

У способі (1) діастереомерні солі можуть бути утворені шляхом реакції енантіомерно чистих хіральних основ, таких як бруцин, хінін, ефедрин, стрихнін, α -метил- β -фенілетиламін (амфетамін) і т.п., з асиметричними сполуками, що несуть кислотну функціональну групу, такими як карбонова кислота і сульфорова кислота. Діастереомерні солі можуть бути індуковані до розділення шляхом фракційної кристалізації або іонної хроматографії. Для розділення оптичних ізомерів аміносполук додавання хіральних карбонових або сульфонових кислот, таких як камфорсульфонова кислота, винна кислота, мигдальна кислота або молочна кислота, може привести до утворення діастереомерних солей.

Альтернативно, в способі (2) субстрат, який повинен бути розділений, піддають взаємодії з одним енантіомером хіральної сполуки з утворенням діастереомерної пари (E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Діастереомерні сполуки можуть бути утворені в реакції асиметричних сполук з енантіомерно чистими хіральними реагентами для дериватизації, такими як похідні ментилу, з наступним розділенням діастереомерів і гідролізом з утворенням чистого або збагаченого енантіомера. Спосіб визначення оптичної чистоти включає одержання хіральних складних ефірів, таких як ментиловий складний ефір, наприклад, (-)-менти́лхлорформі́ат, в присутності основи або складного ефіру Мошера, α -метокси- α -(трифторметил)фенілацетату (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165), рацемічної суміші, і аналіз ^1H ЯМР-спектра на наявність двох атропізомерних енантіомерів або діастереомерів. Стабільні діастереомери атропізомерних сполук можуть бути розділені та ізолювані шляхом нормально-фазової та обернено-фазової хроматографії з подальшими способами розділення атропізомерних нафтил-ізохінолінів (WO 96/15111). У способі (3) рацемічну суміш двох енантіомерів можна розділити за допомогою хроматографії з використанням хіральної стаціонарної фази ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) WJ Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Збагачені або очищені енантіомери можна розрізнити за допомогою способів, що використовуються для розрізнення інших хіральних молекул з асиметричними атомами вуглецю, таких як оптичне обертання і круговий дихроїзм.

Сполуки формули I можуть бути одержані відповідно до Загальних процедур з схем 1-7.

Схема 1:

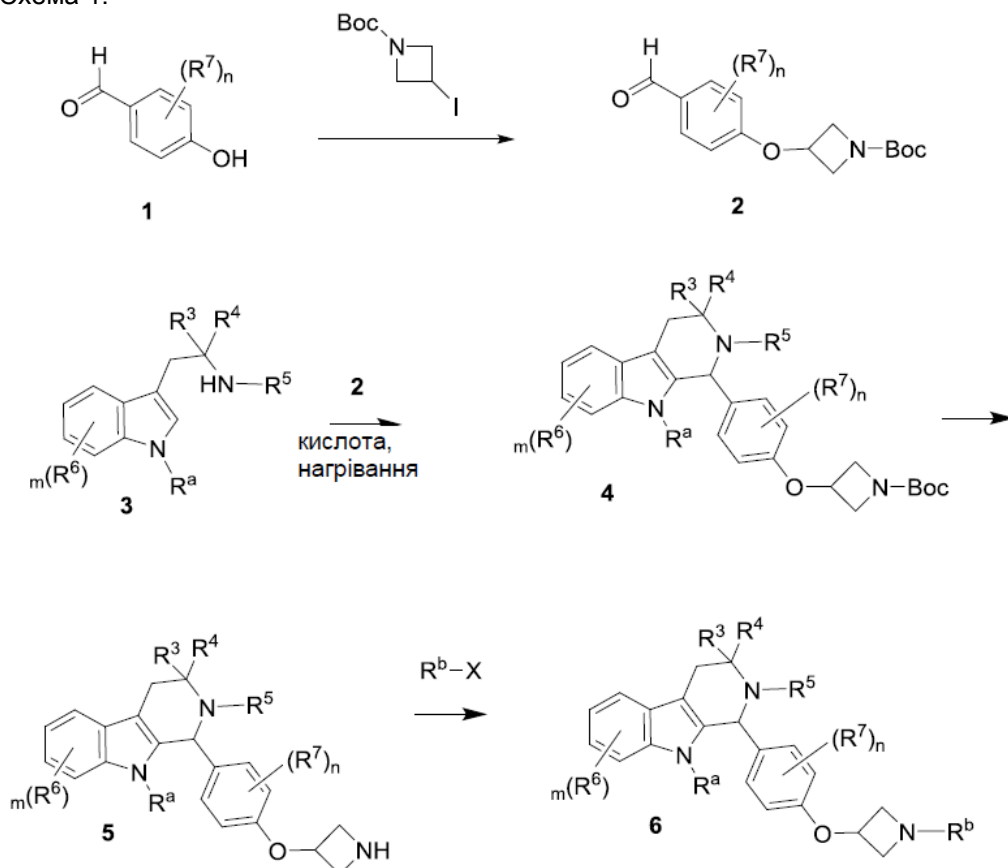
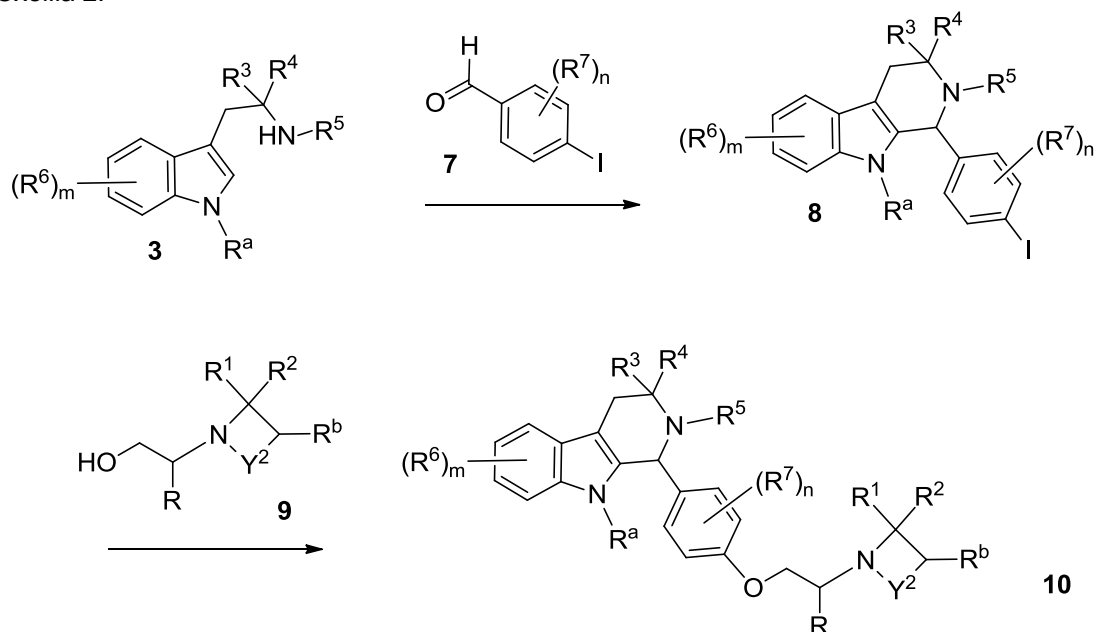
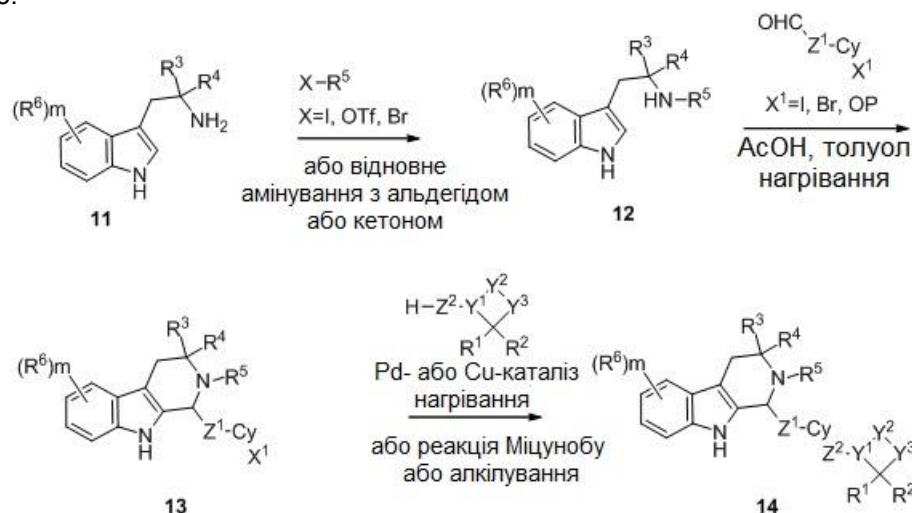


Схема 2:



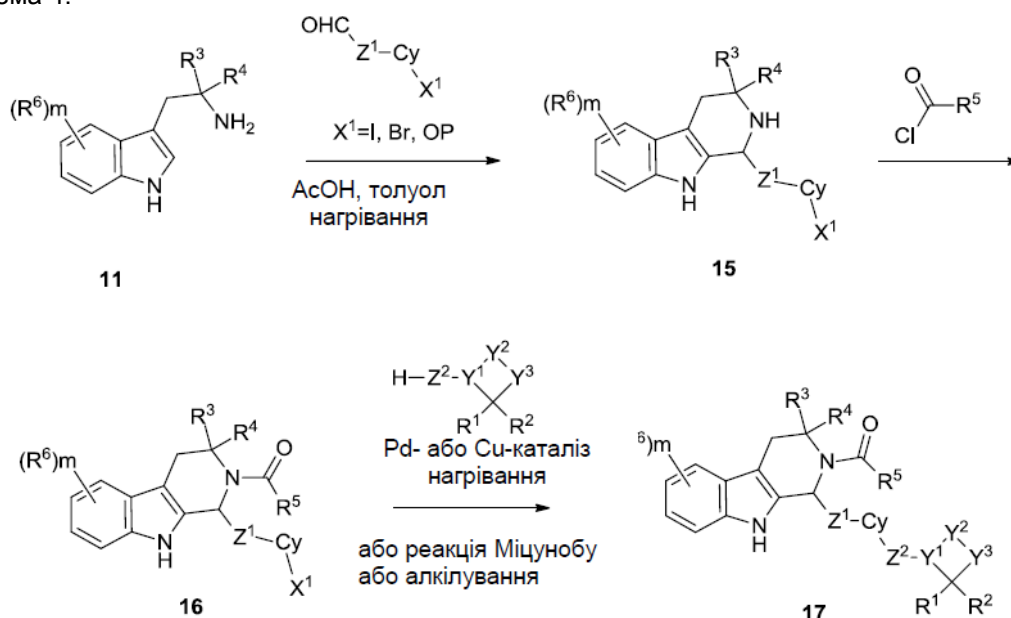
піридо[3,4-b]індол-1-іл-йодфенільного проміжного продукту 8. Реакція 8 із спиртом 9 дає трициклічний тетрагідро-піридо[3,4-b]індол-1-ільний проміжний продукт 10.

Схема 3:



- 5 Схема 3 показує реакцію аміну 11 з алкілюючим реагентом, в якій залишена група може бути йодидом, або бромідом, або трифлатом, що приводить до утворення проміжного продукту 12. Альтернативно, амін 11 також може реагувати з альдегідом або кетоном з утворенням проміжного продукту 12 через реакцію відновного амінування. Конденсація проміжного продукту 12 з альдегідом потім дає проміжний продукт 13. Йодид або бромід на групі X^1 в Су потім може поєднуватися зі спиртом, або аміном, або сульфідом, або олефіном через Pd- або Cu-кatalізовану реакцію Ульмана, або Бухвальда, або Хека з одержанням цільової сполуки 14. Альтернативно, захищений фенол (OP) на групі Су може бути підданий зняттю захисту, і одержаний фенол далі може поєднуватися зі спиртом через реакцію Міцунобу. Альтернативно, фенол також може бути алкілований, може реагувати з йодидом, або бромідом, або хлоридом, або трифлатом, або мезилатом, з одержанням трициклічного тетрагідро-піридо[3,4-b]індол-1-ільного проміжного продукту 14.

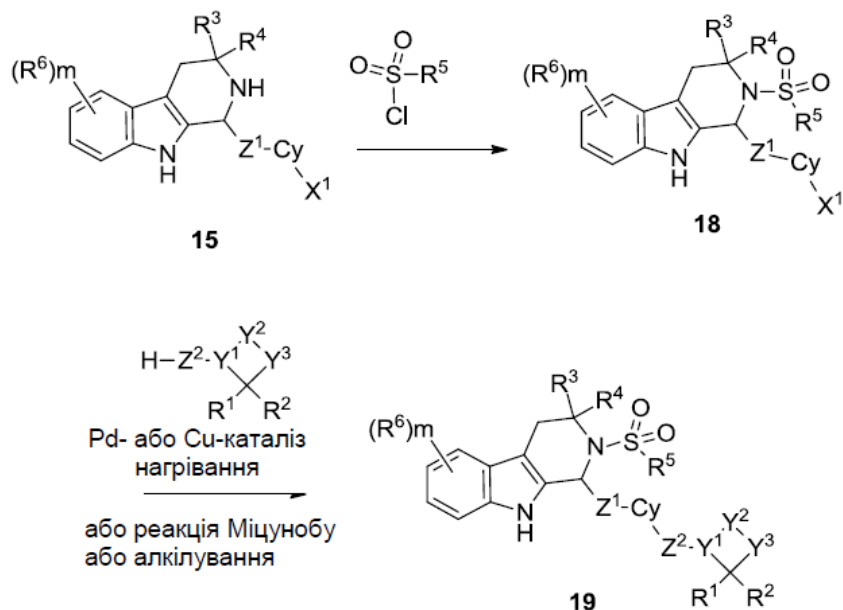
Схема 4:



- 20 Схема 4 показує, що циклізація Пікте-Шпенглера аміну 11 з альдегідом призводить до утворення проміжного продукту 15, в якому X^1 являє собою йодид або бромід. Реакція аміну 15 з кислотним хлоридом дає амід 16. Йодидна або бромідна група X^1 на Су потім може поєднуватися зі спиртом, або аміном, або сульфідом, або олефіном через Pd- або Cu-кatalізовану реакцію Ульмана, або Бухвальда, або Хека з утворенням проміжного продукту 17. Альтернативно, захищений фенол (OP) на групі Су в 16 може бути підданий зняттю захисту, і одержаний фенол далі може поєднуватися зі спиртом через реакцію Міцунобу з утворенням 17. Альтернативно, фенол (OH) може бути алкілований, може реагувати з йодидом,

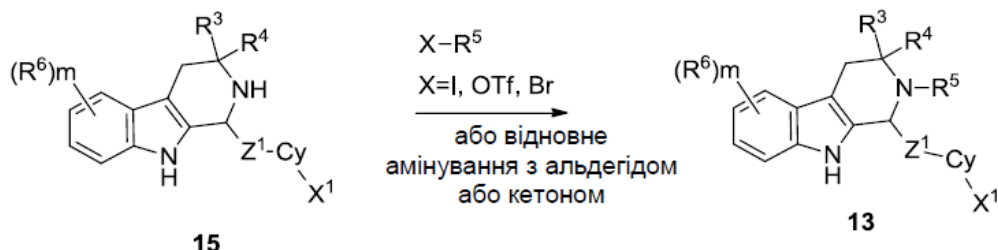
або бромідом, або хлоридом, або трифлатом, або мезилатом, з утворенням трициклічного тетрагідро-піrido[3,4-b]індол-1-ільного проміжного продукту 17.

Схема 5:



- 5 Схема 5 показує, що амін 15 може реагувати з сульфонілхлоридом з утворенням сульфонаміду 18, який може бути перетворений через Pd- або Cu-каталізовану реакцію Ульмана, або Бухвальда, або Хека або через реакції Міцунобу або алкілювання в трициклічний тетрагідро-піrido[3,4-b]індол-1-іл-сульфонамідний проміжний продукт 19.

Схема 6:

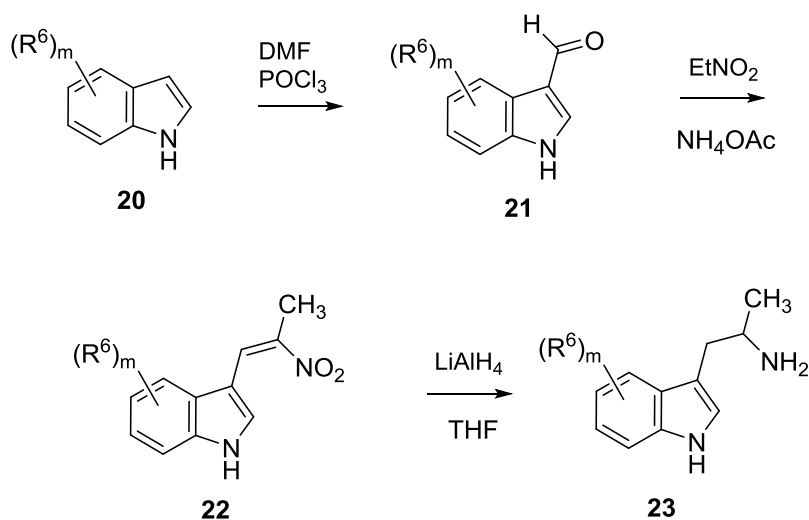


10

- Схема 6 показує, що амін 15 може реагувати з алкілюючим агентом ($\text{R}^5\text{-X}$) з утворенням проміжного продукту 13. Альтернативно, амін 15 може реагувати з альдегідом або кетоном і відновлюючим агентом, таким як натрію ціаноборогідрид, з одержанням проміжного продукту 13.

15

Схема 7



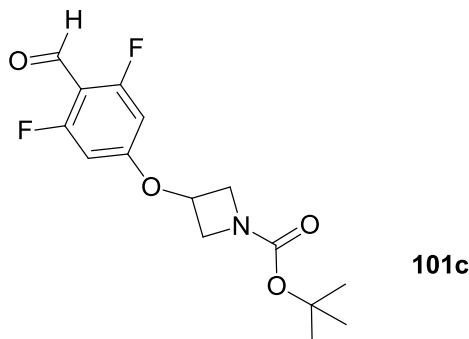
- Схема 7 показує загальний шлях синтезу триптаміну 23. Заміщений індол 20 перетворюється в альдегід 21 в умовах реакції Вільсмейєра. Альдольна реакція альдегіду 21 з

нітроетаном дає сполуку 22. Відновлення 22 за допомогою літію алюмінію гідриду потім дає триптамін 23.

ПРИКЛАДИ

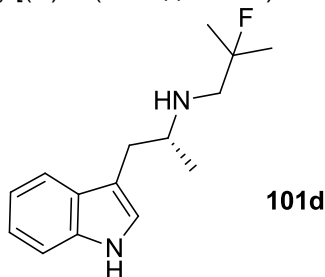
Приклад 101 (1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол 101

Етап 1: 3-(3,5-дифтор-4-форміл-фенокси)-азетидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір 101c



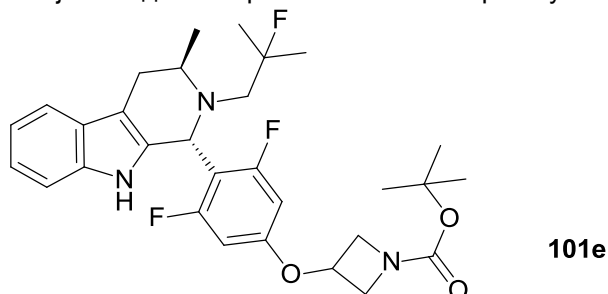
До розчину 2,6-дифтор-4-гідрокси-бензальдегіду 101a (CAS №: 532967-21-8, 600 мг, 3,79 ммоль) в N, N-диметилформаміді (25 мл) в атмосфері аргону додавали цезію карбонат (3,09 г, 9,48 ммоль) і 1-Вос-3-йодазетидин 101b (CAS №: 254454-54-1, 2,68 г, 9,48 ммоль). Одержану суміш нагрівали при 150 °C в мікрохвильовій печі протягом 1 години. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища, тверду речовину видаляли шляхом фільтрації, фільтраційний осад промивали толуолом і фільтрат концентрували in vacuo. Осад розділяли між EtOAc і водою, органічну фазу відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Неочищений продукт адсорбували на HMN діатомовій землі (Isolute®, Biotage) та очищали шляхом хроматографії на силікагелі (рухома фаза: циклогексан/етилацетат, градієнт від 0 % до 30 %), одержуючи 101c у вигляді жовтого масла (1,10 г, 93 %). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 10,20 (s, 1H), 6,35 (m, 2H), 4,94-4,86 (m, 1H), 4,34 (ddd, J=1,1, 6,4, 9,8 Hz, 2H), 4,05-3,98 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Етап 2: (2-фтор-2-метил-пропіл)-[(R)-2-(1H-індол-3-іл)-1-метил-етил]-амін 101d



Сполуку 101d одержували відповідно до WO 2014/191726, сторінка 78.

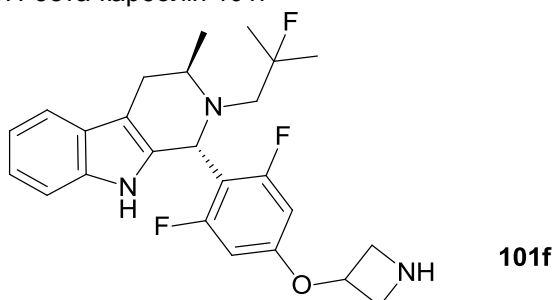
Етап 3: 3-{3,5-дифтор-4-[(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболін-1-іл]-фенокси}-азетидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір 101e



До розчину (2-фтор-2-метил-пропіл)-[(R)-2-(1H-індол-3-іл)-1-метил-етил]-аміну 101d, одержаному відповідно до WO 2014/191726, сторінка 78 (540 мг, 2,17 ммоль), в толуолі (8 мл) в атмосфері аргону додавали 3-(3,5-дифтор-4-форміл-фенокси)-азетидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір 101c (818 мг, 2,61 ммоль) і оцтову кислоту (249 мкл, 4,34 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °C в герметизованій пробірці пртягом 4 годин, захищаючи від світла. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури (RT, від англ. Room temperature) і концентрували in vacuo. Осад розділяли між етилацетатом (EtOAc) і насиченим розчином

натрію гідрокарбонату. Органічну фазу відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo. Неочищений продукт адсорбували на HMN діатомовій землі та очищали шляхом хроматографії на силікагелі (рухома фаза: циклогексан/етилацетат, градієнт від 0 % до 20 %), одержуючи 101e у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком (1,10 г, 90 %). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,54-7,49 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,28-6,21 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 2H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,84 (dd, $J=15,1, 20,0$ Hz, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,38 (dd, $J=14,9, 24,7$ Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,28-1,08 (m, 9H); PXMC: 544,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 4: (1R, 3R)-1-[4-(азетидин-3-ілокси)-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболін 101f

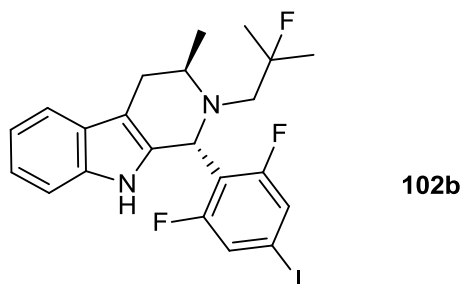


До суміші 3-{3,5-дифтор-4-[(1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболін-1-іл]-фенокси}-азетидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру 101e (840 мг, 1,54 ммоль) в дихлорметані (10 мл) в атмосфері аргону по краплях додавали TFA (1,75 мл, 23,1 ммоль) і суміш струшували, захищаючи від світла, при RT протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували in vacuo і очищали за допомогою картриджа SCX-2 (рухома фаза: дихлорметан/метанол 1:1, потім 2 н амоній в метанолі). Відповідні фракції об'єднували і випарювали, одержуючи 101f у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком (54 мг, 8 %). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,54-7,49 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,30-6,22 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 2H), 3,83-3,78 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,85 (dd, $J=15,1, 19,6$ Hz, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,38 (dd, $J=15,1, 25,2$ Hz, 1H), 1,82 (br. s, 1H), 1,27-1,07 (m, 9H); PXMC: 442,5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Етап 5: До суміші (1R, 3R)-1-[4-(азетидин-3-ілокси)-2,6-дифтор-феніл]-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболіну 101f (54 мг, 0,12 ммоль) в N, N-диметилформаміді (2 мл) в атмосфері аргону додавали 1-бром-3-фторпропан (16 мкл, 0,16 ммоль; CAS № 352-91-0) і етилдіізопропіламін (12 мкл, 0,24 ммоль). Реакційну суміш струшували при RT протягом 48 годин, захищаючи від світла. Реакційну суміш переливали в суміш етилацетату і води. Органічний шар відокремлювали, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (рухома фаза: дихлорметан/метанол, градієнт від 0 % до 5 %) і потім за допомогою картриджа C18 (ацетонітрил, вода, мурашина кислота). Відповідні фракції об'єднували і випарювали з одержанням 101 у вигляді жовтої твердої речовини (27 мг, 8 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 11,12 (br s., 1H), 8,27 (s, 1,3H, мурашина кислота), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,31-6,25 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,56 (dd, $J=5,6, 5,6$ Hz, 1H), 4,44 (dd, $J=5,6, 5,6$ Hz, 1H), 4,33-4,24 (m, 2H), 3,64 (dd, $J=4,8, 11,1$ Hz, 1H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 3H), 2,84 (dd, $J=15,0, 20,3$ Hz, 1H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,38 (dd, $J=15,0, 24,5$ Hz, 1H), 1,99-1,83 (m, 2H), 1,27-1,08 (m, 9H); PXMC: 504,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 102 (1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол 102

Етап 1: (1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йод-феніл)-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболін 102b

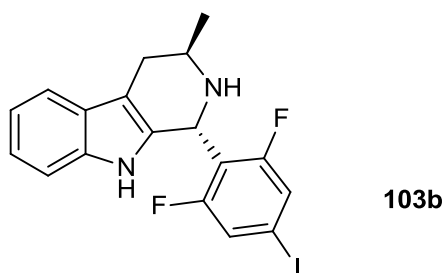


До розчину (2-фтор-2-метил-пропіл)-[(R)-2-(1H-індол-3-іл)-1-метил-етил]-аміну 101d, одержаному відповідно до WO 2014/191726, сторінка 78, (50 мг, 0,20 ммоль), в толуолі (170 мкл) в атмосфері аргону додавали 2,6-дифтор-4-йод-бензальдегід 102a (CAS №: 1160573-10-3, 65 мг, 0,24 ммоль), а потім оцтову кислоту (23 мкл, 0,40 ммоль). Одержану суміш струшували при 80 °C в герметизованій пробірці протягом 5 годин, потім зливали охолоджуватися до RT. Суміш очищали на картриджі SCX-2 (рухома фаза: дихлорметан/метанол 9:1, потім 2 н амоній в метанолі). Відповідні фракції об'єднували, випарювали, і неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (рухома фаза: циклогексан/етилацетат, градієнт від 0 % до 30 %), одержуючи 102b у вигляді жовтої твердої речовини (89 мг, 89 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,54-7,50 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,16-7,08 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,06 (ddd, J=1,5, 4,9, 15,2 Hz, 1H), 2,86 (dd, J=15,2, 21,5 Hz, 1H), 2,61 (ddd, J=1,5, 4,4, 15,2 Hz, 1H), 2,39 (dd, J=15,2, 24,0 Hz, 1H), 1,29-1,15 (m, 6H), 1,10 (d, J=6,4 Hz, 3H); PXMC: 497,0 [M-H].

Етап 2: Суміш (1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йод-феніл)-2-(2-фтор-2-метил-пропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболіну 102b (82 мг, 0,16 ммоль), 2-(3-фторметил-азетидин-1-іл)-етанолу 102c, одержаному відповідно до WO 2013/090836, сторінка 124 (44 мг, 0,33 ммоль; CAS №: 1443984-69-7, WO 2013/090836), міді йодиду (6,2 мг, 0,03 ммоль) і калію карбонату (68 мг, 0,49 ммоль) в бутіронітрилі (600 мкл) дегазували в трьох циклах вакууму/аргону. Реакційну суміш нагрівали при 135°C протягом 24 годин, залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розводили етилацетатом. Тверду речовину видаляли з реакційної суміші шляхом фільтрації через целіт, і тверду речовину промивали етилацетатом. Об'єднаний фільтрат промивали водою (три рази) і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (рухома фаза: 0-7 % метанол/дихлорметан). Відповідні фракції збирали і випарювали з одержанням 102 у вигляді жовтої твердої речовини (17,2 мг, 21 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,51 (s, 1H), 7,39 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,64 (d, J=11,2 Hz, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,56 (d, J=5,9 Hz, 1H), 4,44 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,06-2,66 (m, 6H), 2,59-2,53 (m, 2H, partially under DMSO-d₆), 2,40-2,27 (m, 2H), 1,25-1,09 (m, 6H), 1,04 (d, J=6,4 Hz, 3H); PXMC: 502,3 [M-H].

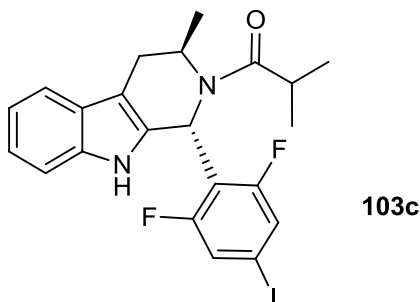
Приклад 103 1-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-2,3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-метилпропан-1-он 103

Етап 1: (1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфеніл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол 103b



У посудину для мікрохвильової печі додавали (2R)-1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-амін 103a (710 мг, 3,67 ммоль), потім 2,6-дифтор-4-йод-бензальдегід (1,1 г, 4,03 ммоль) і ацетонітрил (2,6 мл). Реакцію поміщали в атмосферу азоту і додавали TFA (0,5 мл, 7,0 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали до 130°C в мікрохвильовій печі протягом 1 години і потім гасили насиченим водним розчином NaHCO₃. Суміш екстрагували ДХМ (дихлорметан) (3 × 100 мл), сушили за допомогою MgSO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали на колонці для флеш-хроматографії через силікагель (0-100 % EtOAc/гексани), одержуючи 103b (450 мг, 29 %). ¹H ЯМР (400 МГц, дейтерохлорформ-d): δ 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,27 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 3,45 (dq, J=12,7, 6,2 Hz, 1H), 2,99 (ddd, J=15,5, 4,6, 1,3 Hz, 1H), 2,52 (ddd, J=15,5, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 1,29 (d, J=6,5 Hz, 3H).

Етап 2: 1-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфеніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-метилпропан-1-он 103с

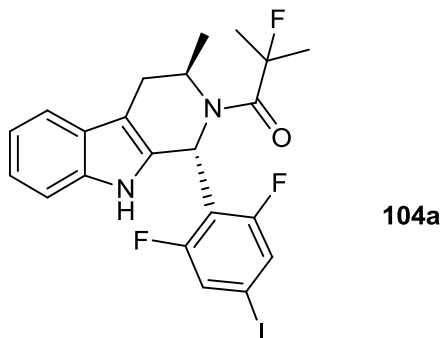


В круглодонну посудину (RBF) додавали (1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йод-феніл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол 103b (50 мг, 0,12 ммоль), а потім натрію бікарбонат (50 мг, 0,59 ммоль) і хлорформ (0,8 мл). Додавали 2-метилпропанойлхлорид (31 мг, 0,2947 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 45°C протягом 1 години. Додавали діізопропілетиламін (основа Хуніга, 0,1 мл, 0,59 ммоль) і реакцію струшували до тих пір, поки РХ-МС не показувала, що вихідні матеріали вичерпано. Додавали водний насичений розчин (10 мл) натрію бікарбонату. Потім реакційну суміш екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали на колонці для флеш-хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/гексани) з одержанням 103с (51 мг, 88 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,74 (s, 1H), 7,46 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,24 (dt, J=8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,01 (dddd, J=26,4, 8,0, 7,0, 1,2 Hz, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,88 – 4,71 (m, 1H), 3,17 (dd, J=14,9, 5,6 Hz, 1H), 3,03 (p, J=6,6 Hz, 1H), 2,84 (d, J=15,2 Hz, 1H), 1,12 (d, J=6,5 Hz, 2H), 1,06 – 0,92 (m, 6H).

Етап 3: У посудину для мікрохвильової печі об'ємом 5 мл додавали 1-[(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йод-феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл)-2-метилпропан-1-он 103с (51 мг, 0,10 ммоль), а потім 2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етанол 102с, одержаний відповідно до WO 2013/090836, сторінка 124 (27 мг, 0,21 ммоль), міді йодид (8 мг, 0,04 ммоль), калію карбонат (43 мг, 0,31 ммоль). Посудину герметизували і додавали бутіронітрил (0,7 мл). Потім реакційну суміш нагрівали до 135°C протягом ночі і потім охолоджували до кімнатної температури. Потім реакційну суміш фільтрували через целіт, елюючи за допомогою EtOAc. Потім об'єднаний фільтрат концентрували і очищали шляхом обернено-фазової ВЕРХ, одержуючи 103 (16 мг, 31 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,48 (s, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 1H), 7,09 – 6,90 (m, 2H), 6,51 (d, J=11,0 Hz, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,89 – 4,71 (m, 1H), 4,55 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,43 (d, J=6,0 Hz, 1H), 3,94 (q, J=5,4 Hz, 2H), 3,59 – 3,38 (m, 2H), 3,24 – 3,18 (m, 2H), 3,04 – 2,97 (m, 2H), 2,87 – 2,74 (m, 4H), 1,12 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,98 (dd, J=10,3, 6,7 Hz, 6H); РХМС: 500,3 [M+H]⁺

Приклад 104 1-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-он 104

Етап 1: 1-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфеніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-он 104a



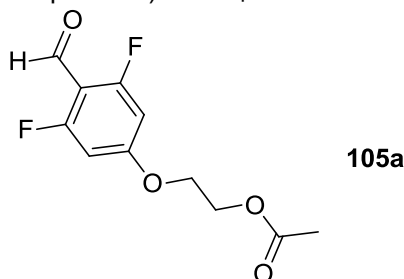
В круглодонну посудину додавали (1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йод-феніл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол 103b (100 мг, 0,24 ммоль), а потім 2-фтор-2-метилпропанойлхлорид (0,59 мл 1 М розчину в CHCl₃, одержаного з реакції відповідної кислоти з оксалілхлоридом), натрію бікарбонат (99 мг, 1,2 ммоль) і хлорформ (1,6 мл). Потім реакцію нагрівали до 45°C протягом 1 години і потім додавали основу Хуніга (0,2 мл, 1,2 ммоль). Реакцію струшували до тих пір, доки РХ-МС не показувала, що вихідні матеріали вичерпані. Реакцію гасили насиченим водним розчином натрію бікарбонату. Потім суміш екстрагували за

допомогою ДХМ (3 × 50 мл), сушили за допомогою MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Одержаний неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на колонці з силікагелем (0-100 % EtOAc/гексани) з одержанням 104a (95 мг, 79 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,54 – 7,31 (m, 3H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 7,04 (ddd, $J=8,1, 7,1, 1,3$ Hz, 1H), 6,98 (td, $J=7,5, 7,0, 1,1$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,14 (dd, $J=15,4, 4,6$ Hz, 1H), 2,81 (d, $J=15,2$ Hz, 1H), 1,51 (dd, $J=35,4, 21,8$ Hz, 6H), 1,17 (dt, $J=3,1$ Hz, 3H); РХМС: 513,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 2: В посудину для мікрохвильової печі об'ємом 5 мл додавали 1-[(1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йод-феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2-фтор-2-метилпропан-1-он 104a (29 мг, 0,056 ммоль), а потім 2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етанол (15 мг, 0,11 ммоль), міді йодид (4 мг., 0,023 ммоль), калію карбонат (24 мг, 0,17 ммоль) і бутиронітрил (0,37 мл). Розчин дегазували протягом 5 хвилин і потім нагрівали до 135°C протягом ночі. Коли РХМС показувала, що вихідні матеріали вичерпані, неочищену суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через Celite®. Далі прокладку з целіту промивали за допомогою EtOAc і об'єднаний фільтрат концентрували і очищали шляхом обернено-фазової ВЕРХ з одержанням 104 (9 мг, 31 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6 , 350K): δ 10,69 (s, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 1H), 7,00 (dtd, $J=24,8, 7,1, 1,2$ Hz, 2H), 6,55 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,21 – 5,05 (m, 1H), 4,54 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 3,87 (t, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,30 – 3,25 (m, 2H), 3,15 (dd, $J=15,3, 4,7$ Hz, 1H), 2,96 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 2,79 (d, $J=15,1$ Hz, 1H), 2,75 – 2,62 (m, 3H), 1,55 (d, $J=21,8$ Hz, 2H), 1,45 (d, $J=21,8$ Hz, 2H), 1,15 (d, $J=6,4$ Hz, 2H); РХМС: 518,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

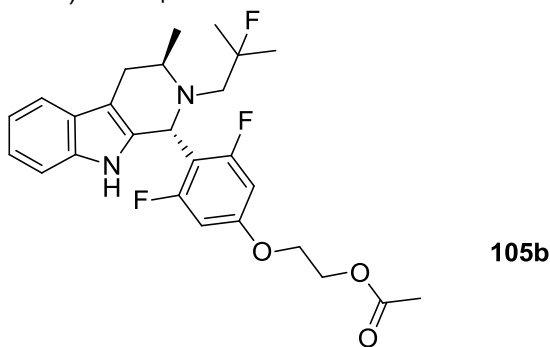
Приклад 105 (1R, 3R)-1-(4-(2-(3-(дифторметил)азетидин-1-іл)етокси)-2,6-дифторфеніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол 105

Етап 1: 2-(3,5-дифтор-4-формілфенокси)етилацетат 105a



Розчин 2,6-дифтор-4-гідрокси-бензальдегіду (CAS №: 532967-21-8, 300 мг, 1,89 ммоль) і 2-бром-етилацетату (CAS №: 927-68-4, 0,22 мл, 2 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) і N, N-диметилформаміді (1 мл) нагрівали при 80°C протягом 24 годин. Додавали ще частину 2-бром-етилацетату (0,11 мл, 1 ммоль) у продовжували нагрівання при 80°C протягом ще 30 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища. Осад розділяли між EtOAc і насиченим розчином натрію бікарбонату. Водний шар екстрагували за допомогою додаткових порцій EtOAc. Об'єднаний органічний шар відділяли, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на колонці з силікагелем (рухома фаза: циклогексан/етилацетат, градієнт від 0 % до 33 %), одержуючи 105a у вигляді білого порошку (213 мг, 45 %). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 10,20 (s, 1H), 6,51 (d, $J=10,4$ Hz, 2H), 4,44 (t, $J=4,7$ Hz, 2H), 4,22 (t, $J=4,7$ Hz, 2H), 2,11 (s, 3H).

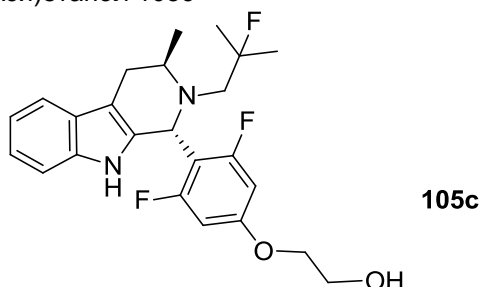
Етап 2: 2-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол-1-іл)фенокси)етилацетат 105b



До розчину (2-фтор-2-метил-пропіл)-[(R)-2-(1H-індол-3-іл)-1-метил-етил]-аміну 101d (213 мг, 0,86 ммоль) і 2-(3,5-дифтор-4-формілфенокси)етилацетату 105a (210 мг, 0,86 ммоль) в толуолі (1 мл) в атмосфері аргону додавали льодяну оцтову кислоту (0,1 мл, 1,72 ммоль). Посудину герметизували, і реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 16 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища. Осад розділяли між

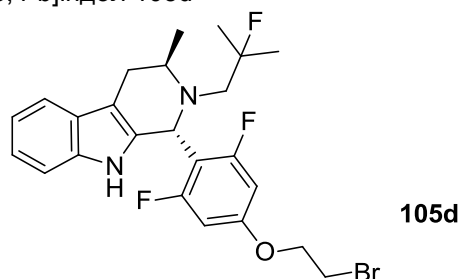
дихлорметаном і насиченим розчином натрію бікарбонату. Водний шар екстрагували за допомогою додаткових порцій дихлорметану. Об'єднаний органічний шар відділяли, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (рухома фаза: циклогексан/етилацетат, градієнт від 0 % до 20 %), одержуючи 105b у вигляді білої піни (323 мг, 80 %). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,54-7,49 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 6,42 (dd, $J=13$, 3 Hz, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,40 (t, $J=4,7$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J=4,7$ Hz, 2H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,92-2,79 (dd, $J=19$, 15 Hz, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,46-2,31 (dd, $J=25,0$, 15,0 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,24 (d, $J=11,0$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J=11,3$ Hz, 3H), 1,1 (d, $J=6,5$ Hz, 3H).

Етап 3: 2-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)фенокси)етанол 105c



До розчину 2-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)фенокси)етилацетату 105b (320 мг, 0,675 ммоль) в ТГФ (тетрагідрофуран)/MeOH (2/1, 6 мл) додавали натрію гідроксид (1 н, 4 мл). Реакційну суміш нагрівали при 70 °C протягом 45 хвилин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища, і розчинник видаляли in vacuo. Осад розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відділяли, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo, одержуючи 105c у вигляді білої піни (264 мг, 91 %). РХМС: 431,2 [M-H].

Етап 4: (1R, 3R)-1-(4-(2-брометокси)-2,6-дифторфеніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол 105d



До розчину 2-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)фенокси)етанолу 105c (130 мг, 0,3 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) додавали трифенілфосфін (94 мг, 0,36 ммоль) і вуглецю тетрабромід (120 мг, 0,36 ммоль). Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім розчинник видаляли in vacuo. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на колонці з силікагелем (рухома фаза: циклогексан/етилацетат, градієнт від 0 % до 20 %), одержуючи 105d у вигляді білої піни (142 мг, 95 %). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 2H), 6,42 (dd, $J=13,0$, 3,0 Hz, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,24 (t, $J=4,7$ Hz, 2H), 3,72 – 3,59 (m, 3H), 3,12 – 3,03 (m, 1H), 2,92 – 2,79 (dd, $J=19,4$, 15,0 Hz, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,46 – 2,31 (dd, $J=25,0$, 15,0 Hz, 1H), 1,24 (d, $J=12,1$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J=12$ Hz, 3H), 1,10 (d, $J=6,5$ Hz, 3H).

Етап 5: До розчину (1R, 3R)-1-(4-(2-брометокси)-2,6-дифторфеніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індолу 105d (62 мг, 0,125 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (0,064 мл, 0,375 ммоль) і 3-(диформетил)азетидину гідрохлорид (CAS 1354792-76-9, 27 мг, 0,187 ммоль). Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім при 45 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища. Осад розділяли між EtOAc і водою. Водний шар екстрагували за допомогою додаткових порцій EtOAc. Об'єднані органічні шари відділяли, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на колонці з силікагелем (рухома фаза: дихлорметан/метанол, градієнт від 0 % до 2,5 %), одержуючи 105 у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком (40 мг, 62 %). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,54-7,49 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 2H), 6,38 (dd, $J=13,3$, 3 Hz, 2H), 6,17-5,76 (dt,

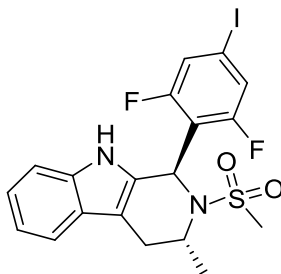
J=56,0, 5,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,90 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,46 (t, J=7,8 Hz, 2H), 3,27 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,92-2,79 (m, 3H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,45-2,30 (dd, J=25,6, 14,9 Hz, 1H), 1,23 (d, J=10,3 Hz, 3H), 1,16 (d, J=12 Hz, 3H), 1,09 (d, J=6,5 Hz, 3H); PXMC: 520,4 [M-H]⁺.

- 5 Сполуки 106-125 одержували відповідно до процедур, описаних в даному документі, і характеризували шляхом PXMC [M+H]⁺:

106	520,1
107	486,4
108	532,4
109	518,2
110	
111	469,2
112	487,3
113	498,3
114	514,3
115	500,3
116	486,3
117	486,1
118	500,2
119	500,2
120	484,2
121	472,2
122	516,2
123	502,3
124	528,3
125	514,3

Приклад 126 (1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-2-(метилсульфоніл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол 126

- 10 Етап 1: (1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфеніл)-3-метил-2-(метилсульфоніл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол



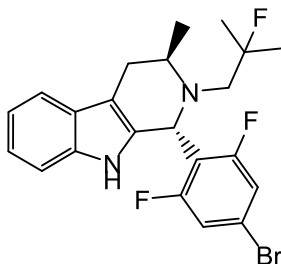
- 15 В круглодонну посудину об'ємом 50 мл додавали (1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йод-феніл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол (50 мг, 0,12 ммоль) і хлорформ (0,15 М, 0,8 мл). Потім послідовно додавали N, N-діізопропілетиламін (0,06 мл, 0,35 ммоль) і метансульфонілхлорид (0,014 мл, 0,18 ммоль). Потім реакцію нагрівали до 45 °C і контролювали до тих пір, поки PXMC не показувала, що вихідні матеріали вичерпані. Реакцію охолоджували до кімнатної температури, гасили додаванням насиченого водного розчину NH₄Cl, екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали на колонці для флеш-хроматографії через силікагель, елюючи за допомогою 0-50 % iPrOAc/гептанів, одержуючи зазначену сполуку (40 мг, 68 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H), 7,54 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,44 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J=8,2, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,02 – 6,95 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,43 (q, J=5,6, 5,0 Hz, 1H), 3,09 – 2,99 (m, 1H), 2,83 (s, 4H), 1,31 (d, J=6,6 Hz, 3H). PXMC: 503,0 [M+H]⁺.

- 25 Етап 2: В посудину об'ємом 5 мл додавали (1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йод-феніл)-3-метил-2-метилсульфоніл-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол (40 мг, 0,08 ммоль), 2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етанол (21 мг, 0,16 ммоль), міді йодид (6 мг, 0,032 ммоль), калію карбонат (33 мг, 0,24 ммоль) і бутиронітрил (0,5 мл). Розчин дегазували протягом 5 хвилин і потім нагрівали до 135 °C протягом ночі. Коли PXMC показувала, що вихідні матеріали вичерпані, реакційну суміш фільтрували через целіт, елюючи за допомогою EtOAc. Фільтрат

концентрували і очищали шляхом обернено-фазової ВЕРХ, одержуючи 126 (6 мг, 15 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,74 (s, 1H), 7,43 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 7,04 (ddd, $J=8,2, 7,0, 1,4$ Hz, 1H), 6,97 (td, $J=7,4, 1,1$ Hz, 1H), 6,73 – 6,64 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,55 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 2H), 3,93 (t, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,30 – 3,28 (m, 2H), 3,03 – 2,95 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,74 – 2,65 (m, 4H), 1,33 (dd, $J=6,8, 2,1$ Hz, 3H). РХМС: 508,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

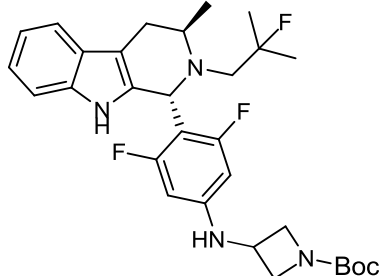
Приклад 145 N-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін 145

Етап 1: (1R, 3R)-1-(4-Бром-2,6-дифторфеніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол



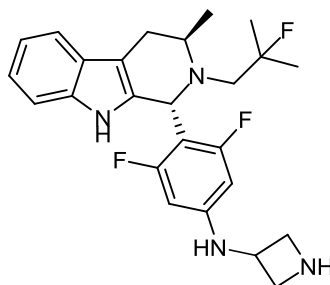
До розчину (R)-N-(1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-аміну (500 мг, 2,01 ммоль) в толуолі (6 мл) додавали 4-бром-2,6-дифторбензальдегід (490 мг, 2,21 ммоль) і оцтову кислоту (0,58 мл, 10,2 ммоль). Реакційну суміш струшували при 80 °C протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчин концентрували і осад розводили за допомогою EtOAc (40 мл), промивали насиченим водним NaHCO_3 (10 мл) і водою (20 мл). Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували. Осад очищали шляхом хроматографії на силікагелі (градієнт розчинника: 0-6 % EtOAc в петролейному ефірі), одержуючи зазначену сполуку (800 мг, 88 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,06 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 5,27 (s, 1H), 3,73-3,54 (m, 1H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,95-2,76 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,47-2,33 (m, 1H), 1,30-1,17 (m, 6H), 1,11 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).

Етап 2: трет-бутил-3-((3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)аміно)азетидин-1-карбоксилат



Суміш (1R, 3R)-1-(4-бром-2,6-дифторфеніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індолу (з етапу 1, 800,0 мг, 1,77 ммоль), BINAP (110,4 мг, 0,18 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (162,3 мг, 0,18 ммоль), трет-BuONa (511,0 мг, 5,32 ммоль) і трет-бутил-3-аміноазетидин-1-карбоксилату (457,9 мг, 2,66 ммоль) в толуолі (10 мл) струшували при 110 °C в атмосфері N_2 протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували і очищали на колонці з силікагелем (0-5 % метанол в ДХМ), одержуючи зазначену сполуку (900 мг, 94 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 5,97 (d, $J=11,2$ Hz, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,37-4,21 (m, 3H), 4,20-4,01 (m, 1H), 3,78-3,60 (m, 3H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,96-2,77 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,25-1,17 (m, 6H), 1,10 (d, $J=6,0$ Hz, 3H).

Етап 3: N-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)азетидин-3-амін

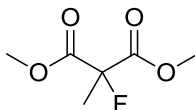


До суміші трет-бутил-3-((3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол-1-іл)феніл)аміно)азетидин-1-карбоксилату (з етапу 2, 0,9 г, 1,66 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали TFA (1,8 мл, 24,88 ммоль) при -20 °С. Одержану суміш струшували при 0 °С протягом 16 годин. До реакційної суміші повільно додавали водний розчин NaHCO₃ (80 мл), і потім реакційну суміш екстрагували за допомогою ДХМ (100 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням зазначеної сполуки (700 мг, 95 %) у вигляді коричневої твердої речовини. Неочищений продукт використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Етап 4: До суміші N-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол-1-іл)феніл)азетидин-3-аміну (з етапу 3, 700,0 мг, 1,58 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (613,3 мг, 4,75 ммоль) в N, N-диметилформаміді (10 мл) додавали 1-бром-3-фторпропан (223,0 мг, 1,58 ммоль) і реакційну суміш струшували при 10 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш очищали на колонці (0-10 % MeOH в ДХМ) і далі очищали шляхом обернено-фазової хроматографії (ацетонітрил 66-96 %/0,05 % NH₄OH в воді), одержуючи 145 (280 мг, 35 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,38 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,03-6,88 (m, 2H), 6,07 (d, J=11,6 Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,54-4,36 (m, 2H), 4,03-4,01 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,62 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 6H), 1,08 (d, J=6,8 Hz, 3H).

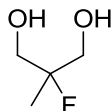
Приклад 154 (S)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 154

Етап 1: диметил-2-фтор-2-метилмалонат



У висушену в печі круглодонну посудину об'ємом 500 мл додавали натрію гідрид (1,15 екв., 21 ммоль). Реакційну суміш поміщали в атмосферу азоту і охолоджували до 0 °С. Потім додавали ТГФ (63 мл). До цієї суміші по краплях додавали диметил-2-метилпропандіоат (5,0 г, 34,2 ммоль) і реакційну суміш струшували протягом 30 хвилин. Потім одною порцією додавали N-фторбензолсульфонімід (1,05 екв., 19,2 ммоль). Реакційну суміш залишали зігріватися до кімнатної температури, і реакційна суміш тверділа, таким чином, що додавали додаткові 50 мл ТГФ. Через 1,5 години реакцію гасили за допомогою водної 2 н HCl, розводили за допомогою EtOAc (500 мл) і промивали 3 × 200 мл 2 н HCl. Органічну фазу відділяли, сушили за допомогою MgSO₄, фільтрували і концентрували. Потім неочищену білу тверду речовину відбирали в 200 мл гептану, обробляли ультразвуком і фільтрували через целіт. Потім відфільтровану тверду речовину промивали за допомогою 3 × 200 мл гептану. Потім об'єднаний фільтрат концентрували, одержуючи неочищений необхідний продукт (3 г, 53 % вихід) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,32 (s, 6H), 1,18 (d, J=6,3 Hz, 3H).

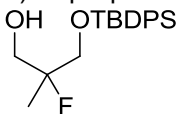
Етап 2: 2-фтор-2-метилпропан-1,3-діол



У висушену в печі круглодонну посудину об'ємом 500 мл додавали диметил-2-фтор-2-метилпропандіоат (3 г, 18,3 ммоль) і ТГФ (90 мл). Реакційну суміш поміщали в атмосферу N₂ і потім охолоджували до 0 °С. Потім по краплях додавали розчин літію алюмінію гідриду (1 М в ТГФ, 2,75 екв., 50,3 ммоль) і реакцію зігрівали до кімнатної температури протягом 1 години. Потім реакцію знову охолоджували до 0 °С і гасили додаванням води (2 мл), а потім додавали 15 % водний розчин NaOH (2 мл) і воду (4 мл). Суспензію струшували протягом 15 хвилин, фільтрували і концентрували, одержуючи неочищений продукт (1,4 г, 71 % вихід). ¹H ЯМР (400

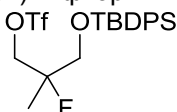
МГц, ДМСО- d_6) δ 4,85 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,45 (d, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,41 (d, $J=5,9$ Hz, 2H), 1,22 – 1,15 (d, 3H).

Етап 3: 3-(трет-бутилдифенілсилілокси)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол



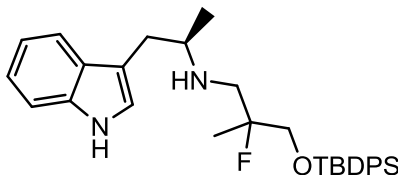
У висушену в печі круглодонну посудину об'ємом 500 мл додавали 2-фтор-2-метилпропан-1,3-діол (1,47 г, 1,25 екв., 13,6 ммоль), а потім імідазол (1,11 г, 1,5 екв., 16,4 ммоль), трет-бутилхлордифенілсилан (3,0 г, 10,9 ммоль) і хлорформ (136 мл). Реакцію струшували протягом ночі і гасили додаванням насиченого розчину NH_4Cl (100 мл). Суміш екстрагували за допомогою ДХМ (100 мл), сушили за допомогою MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену суміш очищали шляхом флеш-хроматографії на колонці з силікагелем (0-100 % $i\text{PrOAc}$ /гептани), одержуючи необхідний продукт (1,26 г, 33 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,68 – 7,60 (m, 4H), 7,51 – 7,40 (m, 6H), 4,97 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 3,70 (dd, $J=19,4, 1,9$ Hz, 2H), 3,52 (ddd, $J=18,5, 5,8, 1,8$ Hz, 2H), 1,28 (d, $J=21,8$ Hz, 3H), 1,01 (s, 9H).

Етап 4: 3-(трет-бутилдифенілсилілокси)-2-фтор-2-метилпропілтрифторметансульфонат



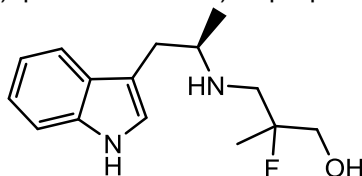
У висушену в печі круглодонну посудину об'ємом 500 мл додавали 3-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-2-фтор-2-метилпропан-1-ол (1,3 г, 3,8 ммоль), дихлорметан (63 мл) в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш охолоджували до 0°C і по краплях додавали трифторметансульфоновий ангідрид (1,27 г, 1,2 екв., 4,5 ммоль). Потім реакційну суміш струшували протягом 2 годин і потім промивали за допомогою 2 н HCl і потім насиченого розчину NaHCO_3 . Органічну фазу відділяли, потім сушили за допомогою MgSO_4 і фільтрували через прокладку з силікагелю, елюючи за допомогою ДХМ. Потім фільтрат концентрували насухо, одержуючи неочищений необхідний продукт (1,8 г, 100 % вихід) і використовували на наступному етапі без додаткового очищення. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,66 – 7,58 (m, 4H), 7,56 – 7,41 (m, 6H), 5,07 – 4,81 (m, 2H), 3,88 – 3,68 (m, 2H), 1,40 (d, $J=21,6$ Hz, 3H), 1,01 (s, 9H).

Етап 5: n -((R)-1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-іл)-3-(трет-бутилдифенілсилілокси)-2-фтор-2-метилпропан-1-амін



У висушену в печі круглодонну посудину об'ємом 250 мл додавали (2R)-1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-амін (600 мг, 3,1 ммоль), N, N -діізопропілетиламін (0,81 мл, 1,5 екв., 4,65 ммоль) і 1,4-діоксан (6 мл), і реакційну суміш поміщали в атмосферу азоту. Потім додавали [3-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-2-фтор-2-метил-пропіл]трифторметансульфонат (1,95 г, 1,25 екв., 3,9 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 90°C . Коли РХМС показувала вживання вихідних матеріалів, реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 \times 200 мл). Об'єднану органічну речовину сушили за допомогою MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення шляхом флеш-хроматографії на колонці з силікагелем (0-100 % EtOAc /гексани) давало зазначену сполуку (1,2 г, 77 % вихід). РХМС: 503,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

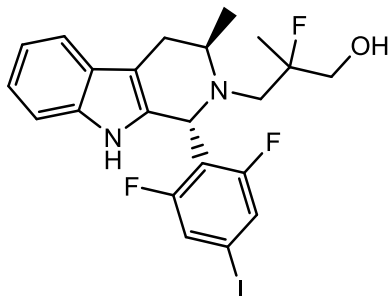
Етап 6: 3-((R)-1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-іламіно)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол



3-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-2-фтор- N -[(1R)-2-(1H-індол-3-іл)-1-метил-етил]-2-метилпропан-1-амін (1,2 г, 2,4 ммоль) додавали у висушену в печі круглодонну посудину об'ємом 250 мл і потім додавали ТГФ (9,6 мл) і тетрабутиламонію фториду гідрат (3 мл 1 М розчину в ТГФ). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі до тих пір, поки РХМС не показувала повне вживання вихідних матеріалів. Реакційну суміш гасили додаванням води і екстрагували за допомогою 25 % IPA в ДХМ, 5 \times 100 мл. Потім об'єднану

органічну речовину сушили за допомогою MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення на колонці для флеш-хроматографії через силікагель (0-30 % 2 н NH_3 в $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) давало зазначену сполуку (332 мг, 53 % вихід). РХМС: 265,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 7: 3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфеніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол



В круглодонну посудину об'ємом 100 мл додавали 2-фтор-3-[[1R)-2-(1H-індол-3-іл)-1-метил-етил]аміно]-2-метилпропан-1-ол (332 мг, 1,26 ммоль), 2,6-дифтор-4-йод-бензальдегід (370 мг, 1,1 екв., 1,38 ммоль) і толуол (5,5 мл). Реакцію поміщали в атмосферу азоту і додавали оцтову кислоту (2 М). Потім реакційній суміші дозволяли нагріватися до 90°C протягом 48 годин. Потім реакцію гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 і енергійно екстрагували за допомогою $i\text{PrOAc}$ (5 \times 100мл). Потім органічну фазу сушили за допомогою MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення на колонці для флеш-хроматографії через силікагель (0-100 % $i\text{PrOAc}$ /гептани) давало зазначену сполуку (475 мг, 74 % вихід). РХМС: 515,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

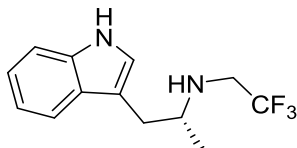
Етап 8: В посудину для мікрохвильової печі об'ємом 20 мл додавали 3-[[1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йод-феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2-фтор-2-метилпропан-1-ол (400 мг, 0,78 ммоль), 2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етанол (518 мг, 5 екв., 3,9 ммоль), міді йодид (74 мг, 0,5 екв., 0,39 ммоль) і калію карбонат (644 мг, 6 екв., 4,7 ммоль). Посудину накривали і суміш поміщали в атмосферу азоту. Потім додавали бутиронітрил (5,2 мл) і суміш дегазували протягом 10 хвилин. Потім реакційну суміш нагрівали до 135°C протягом 16 годин, фільтрували через целіт і очищали шляхом хіральної обернено-фазової ВЕРХ, одержуючи два діастереомери. 154 був другим елюйованим діастереомером (90 мг, 22 % вихід). 154: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 7,39 (dd, $J=7,4$, 1,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=7,6$, 1,2 Hz, 1H), 6,96 (dtd, $J=20,1$, 7,2, 1,3 Hz, 2H), 6,72 – 6,55 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,84 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 3,92 (t, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,55 (q, $J=6,0$, 5,4 Hz, 1H), 3,03 – 2,83 (m, 4H), 2,72 (dt, $J=13,0$, 5,6 Hz, 3H), 2,61 – 2,51 (m, 2H), 2,45 – 2,30 (m, 1H), 1,15 – 0,96 (m, 6H). Два протони затемнені під піком води. Хіральна НРХ: колонка OX UPC2, ізократично 25 % MeOH с 0,1 % NH_4OH протягом 2,5 хвилин. Час утримання 1,35 хвилин. РХМС: 520,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 155 (2R)-3-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 155

Відповідно до процедур з прикладу 154, 155 був першим елюйованим діастереомером (110 мг, 27 % вихід). 155: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,52 (s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 6,96 (dtd, $J=20,9$, 7,1, 1,2 Hz, 2H), 6,69 – 6,58 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,81 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 3,93 (t, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,46 (ddd, $J=18,2$, 11,9, 5,7 Hz, 2H), 3,14 (ddd, $J=20,4$, 11,9, 5,9 Hz, 2H), 3,03 – 2,78 (m, 4H), 2,78 – 2,64 (m, 3H), 2,58 – 2,51 (m, 2H), 2,47 – 2,36 (m, 1H), 1,11 (d, $J=22,0$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J=6,5$ Hz, 3H). Два протони затемнені під піком води. Хіральна НРХ: колонка OX UPC2, ізократично 25 % MeOH с 0,1 % NH_4OH протягом 2,5 хвилин. Час утримання 0,55 хвилин. РХМС: 520,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 174 (1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол 174

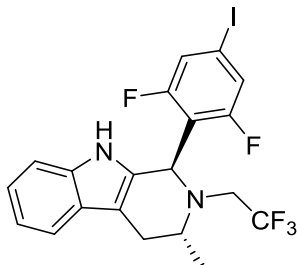
Етап 1: (R)-1-(1H-індол-3-іл)-N-(2,2,2-трифторетил)пропан-2-амін



Суміш (2R)-1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-аміну (100 мг, 0,574 ммоль), 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонату (151 мг, 0,6313 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (371 мг, 2,87 ммоль) в 1,4-діоксані (3,8261 мл) нагрівали при 50°C протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою, екстрагували за допомогою EtOAc (2 \times). Об'єднану органічну речовину сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували.

Неочищений продукт очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (0-50 % iPrOAc/гептан) з одержанням зазначеної сполуки (89 мг, 60,5 % вихід) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (хлорформ-d) δ: 8,10 – 7,92 (m, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,33 (dt, J=8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 1H), 7,02 – 6,98 (m, 1H), 3,21 – 3,09 (m, 3H), 2,83 (dd, J=6,6, 0,8 Hz, 2H), 1,12 (d, J=6,2 Hz, 3H). РХМС (з іонізацією електророзпилюванням) m/z 257 [M+H⁺].

Етап 2: (1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфеніл)-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол

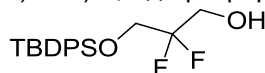


Суміш (2R)-1-(1H-індол-3-іл)-N-(2,2,2-трифторетил)пропан-2-аміну (54 мг, 0,211 ммоль), 2,6-дифтор-4-йод-бензальдегіду (62 мг, 0,232 ммоль) і оцтової кислоти (110 мг, 1,84 ммоль) в толуолі (1 мл) нагрівали при 90 °C протягом 5 годин. Суміш потім концентрували. Осад розділяли між EtOAc і насиченим розчином NaHCO₃. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Об'єднану органічну речовину сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували з одержанням зазначеної сполуки у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без очищення. РХМС (з іонізацією електророзпилюванням) m/z 507 [M+H⁺].

Етап 3: В посудині для мікрохвильової печі переливали суміш (1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфеніл)-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індолу (107 мг, 0,211 ммоль), 2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етанолу (84 мг, 0,632 ммоль), CuI (16 мг, 0,0843 ммоль) і K₂CO₃ (87 мг, 0,632 ммоль) в бутиронітрилі (1,4 мл) продували азотом протягом 5 хвилин і потім герметизували і нагрівали при 135 °C протягом 23 годин. Суміш фільтрували через целіт, концентрували і очищали шляхом препаративної ВЕРХ з одержанням 174 (51 мг, 47 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,61 (s, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 1H), 7,20 (dt, J=8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,05 – 6,90 (m, 2H), 6,71 – 6,59 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,50 (dd, J=47,6, 6,2 Hz, 2H), 3,94 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,57 – 3,35 (m, 2H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 2,97 (dt, J=16,8, 7,9 Hz, 3H), 2,84 (ddd, J=15,3, 4,9, 1,2 Hz, 1H), 2,77 – 2,66 (m, 3H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 1,12 (d, J=6,6 Hz, 3H). РХМС (з іонізацією електророзпилюванням) m/z 512 [M+H⁺].

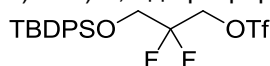
Приклад 286 3-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2,2-дифторпропан-1-ол 286

Етап 1: 3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-2,2-дифторпропан-1-ол



До струшуваного розчину 2,2-дифторпропан-1,3-діолу (200 мг, 1,78 ммоль) в ТГФ (4 мл) додавали NaNH (60 % в мінеральному маслі, 71 мг, 1,78 ммоль) на льодяній бані і реакційну суміш струшували протягом 30 хвилин. До реакційної суміші по краплях додавали трет-бутил(хлор)дифенілсилан (TBDPSCI) (490 мг, 1,78 ммоль). Потім реакційну суміш зігрівали до 20 °C і струшування продовжували протягом 3 годин. До реакційної суміші повільно додавали воду (10 мл), і одержану суміш промивали за допомогою EtOAc (10 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений осад очищали шляхом хроматографії на колонці з силікагелем (20 % петролейний ефір в EtOAc), одержуючи зазначену сполуку (450 мг, 1,28 ммоль, 72 % вихід) у вигляді світло-жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,71-7,64 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 6H), 3,96-3,84 (m, 4H), 1,86 (s, 1H), 1,06 (s, 9H).

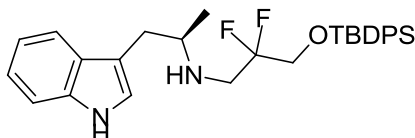
Етап 2: 3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-2,2-дифторпропіл трифторметансульфонат



До струшуваного розчину 3-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-2,2-дифторпропан-1-олу (з етапу 1, 400 мг, 1,14 ммоль) і 2,6-лутидину (0,39 мл, 3,42 ммоль) в ДХМ (8 мл) по краплях додавали Tf₂O (0,38 мл, 2,28 ммоль) на льодяній бані. Реакційну суміш струшували при 20 °C протягом 2 годин. Потім реакційну суміш повільно переливали в льодяну воду (20 мл), і суміш екстрагували за допомогою ДХМ (20 мл × 2). Об'єднані органічні шари промивали за допомогою 1 н HCl (20 мл), насиченого NaHCO₃ (20 мл) і насиченого сольового розчину. Органічний шар

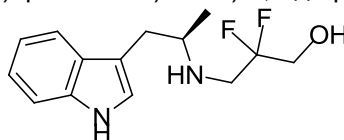
сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищений осад очищали шляхом хроматографії на колонці з силікагелем (10 % петролейний ефір в EtOAc), одержуючи необхідний продукт (500 мг, 1,04 ммоль, 91 %) у вигляді світло-жовтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,66-7,64 (m, 4H), 7,47-7,41 (m, 6H), 4,76 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,89 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,08 (s, 9H).

Етап 3: (R)-N-(1-(1H-Індол-3-іл)пропан-2-іл)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-2,2-дифторпропан-1-амін



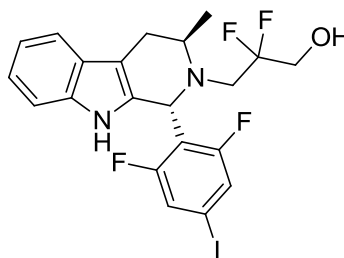
Суміш [3-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-2,2-дифтор-пропіл]трифторметансульфонату (з етапу 2, 8,31 г, 17,22 ммоль), діізопропілетиламін (DIPEA) (6,1 мл, 34,44 ммоль) і (2R)-1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-аміну (3 г, 17,22 ммоль) в діоксані (60 мл) струшували при 90 °C протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили водою (100 мл) і промивали за допомогою EtOAc (100 мл \times 2). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищений осад очищали шляхом хроматографії на колонці з силікагелем (20 % EtOAc в петролейному ефірі), одержуючи зазначену сполуку (7,6 г, 87 %) у вигляді жовтого масла. РХМС: 507,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 4: (R)-3-((1-(1H-Індол-3-іл)пропан-2-іл)аміно)-2,2-дифторпропан-1-ол



До струшуваного розчину (R)-N-(1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-іл)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-2,2-дифторпропан-1-аміну (з етапу 3, 7,6 г, 15 ммоль) в ТГФ (100 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (ТБАФ) (1,0 М в ТГФ, 30 мл, 30 ммоль). Реакційну суміш струшували при 25 °C протягом 4 годин і потім розводили водою (200 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (200 мл \times 3). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищений осад очищали шляхом хроматографії на колонці з силікагелем (70 % EtOAc в петролейному ефірі), одержуючи зазначену сполуку (3,5 г, 87 %) у вигляді світло-жовтого масла. РХМС: 268,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 5: 3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфеніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол



Суміш (R)-3-((1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-іл)аміно)-2,2-дифторпропан-1-олу (з етапу 4, 2 г, 7,45 ммоль), HOAc (1,29 мл, 22,36 ммоль) і 2,6-дифтор-4-йод-бензальдегіду (2 г, 7,45 ммоль) в толуолі (30 мл) струшували при 90 °C протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили водою (50 мл), промивали за допомогою EtOAc (50 мл \times 2). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищений осад очищали шляхом хроматографії на колонці з силікагелем (20 % петролейний ефір в EtOAc), одержуючи зазначену сполуку (2,8 г, 73 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 3H), 7,18 – 7,13 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 3,72 – 3,68 (m, 3H), 3,24 – 3,06 (m, 3H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,70 – 2,66 (m, 1H), 1,18 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

Етап 6: Суміш 3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-йодфеніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2,2-дифторпропан-1-олу (з етапу 5, 1,5 г, 2,89 ммоль), 2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етанолу (1,93 г, 14,47 ммоль), CuI (1,65 г, 8,68 ммоль) і K_2CO_3 (1,2 г, 8,68 ммоль) в n-PrCN (20 мл) струшували в атмосфері N_2 при 135 °C протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили водою (50 мл), промивали за допомогою ДХМ (50 мл \times 2). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 ,

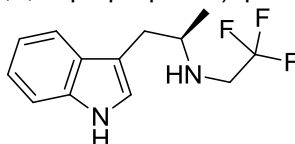
фільтрували і концентрували. Одержаний осад очищали шляхом обернено-фазової хроматографії (ацетонітрил 50-80 %/0,05 % NH_4OH в воді), одержуючи 286 (170 мг, 11 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,41 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,54 (d, $J=11,2$ Hz, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,49 (dd, $J=47,6, 6,0$ Hz, 2H), 4,00-3,98 (m, 2H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,63-3,45 (m, 4H), 3,22-3,13 (m, 3H), 3,02-2,60 (m, 6H), 1,17 (d, $J=6,0$ Hz, 3H). РХМС: 524,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 303 (1R, 3R)-2-(2,2-дифторетил)-1-[2,6-дифтор-4-[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]окси-феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол 303

Дотримуючись процедур з прикладу 305, одержували 303. РХМС: 494,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

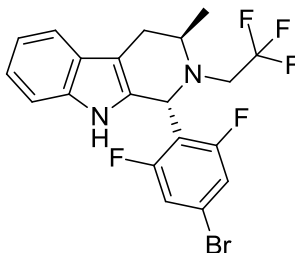
Приклад 304 N-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол-1-іл)феніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін 304

Етап 1: (R)-1-(1H-Індол-3-іл)-N-(2,2,2-трифторетил)пропан-2-амін



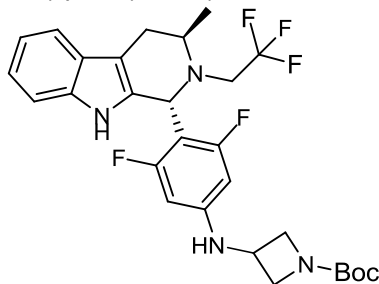
До розчину (2R)-1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-аміну (10,0 г, 57,39 ммоль) в 1,4-діоксані (100 мл) додавали 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонат (13,3 г, 57,39 ммоль) і DIPEA (22,2 г, 172,18 ммоль). Одержану суміш струшували при 80 °C протягом 15 годин. Реакційну суміш концентрували і очищали на колонці хроматографії, елюючи за допомогою 0-30 % EtOAc в гексанах, з одержанням зазначеної сполуки (14 г, 95,2 %) у вигляді світло-жовтого масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,02 (br. s., 1H), 7,60 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,24-3,11 (m, 3H), 2,84 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 1,14 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).

Етап 2: (1R, 3R)-1-(4-Бром-2,6-дифторфеніл)-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол



Суміш (R)-1-(1H-Індол-3-іл)-N-(2,2,2-трифторетил)пропан-2-аміну (з етапу 1, 14,0 г, 54,63 ммоль), 4-бром-2,6-дифторбензальдегіду (11,5 г, 51,9 ммоль) і оцтової кислоти (6,25 мл, 109,26 ммоль) в толуолі (150 мл) струшували при 90 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до 25°C, концентрували і очищали шляхом хроматографії на колонці з силікагелем (0-5 % EtOAc в петролейному ефірі), одержуючи зазначену сполуку та її цис-ізомер (24 г, 95,7 % вихід) (транс: цис складає 4:1) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,19-7,05 (m, 4H), 5,69 (s, 0,2H), 5,31 (s, 0,8H), 3,64-3,50 (m, 1H), 3,45-3,17 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,98-2,81 (m, 1H), 2,78-2,59 (m, 1H), 1,41 (d, $J=6,4$ Hz, 0,6 H), 1,18 (d, $J=6,4$ Hz, 2,4 H).

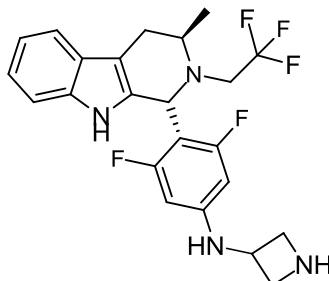
Етап 3: трет-бутил-3-((3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол-1-іл)феніл)аміно)азетидин-1-карбоксилат



Суміш (1R, 3R)-1-(4-бром-2,6-дифторфеніл)-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індолу (транс: цис складає 4:1) (з етапу 2, 23,0 г, 50,08 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4,59 г, 5,01 ммоль), трет-бутил-3-аміноазетидин-1-карбоксилату (12,9 г, 75,12 ммоль), Xantphos (5,8 г, 10,02 ммоль) і Cs_2CO_3 (48,9 г, 150,25 ммоль) в 1,4-діоксані (250 мл) струшували при 115 °C в атмосфері N_2 протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт і

фільтрат концентрували і очищали на колонці хроматографії (0-30 % EtOAc в петролейному ефірі), одержуючи зазначену сполуку (25 г, 90,7 % вихід) (транс: цис складає 4:1) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,56-7,37 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 6,04-5,94 (m, 2H), 5,57 (s, 0,2H), 5,21 (s, 0,8H), 4,50-4,38 (m, 1H), 4,31-4,21 (m, 2H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,61-3,47 (m, 1H), 3,35-3,17 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 3,02-2,78 (m, 1H), 2,77-2,55 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,39 (d, J=6,4 Hz, 0,6H), 1,16 (d, J=6,4 Hz, 2,4H).

Етап 4: N-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)азетидин-3-амін

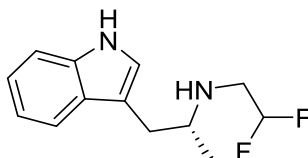


До розчину трет-бутил-3-((3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)аміно)азетидин-1-карбоксилату (з етапу 3, 10,0 г, 18,16 ммоль) (транс: цис складає 4:1) в 1,4-діоксані (120 мл) додавали сірчану кислоту (4,87 мл, 90,82 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш струшували при 0 °C протягом 0,5 годин. Реакційну суміш переливали в насичений водний NaHCO₃ (250 мл) і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (200 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням зазначеної сполуки (8 г, 97,8 % вихід) (транс: цис складає 4:1) у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищену сполуку використовували на наступному етапі безпосередньо.

Етап 5: До суміші n-(3,5-дифтор-4-((1R, 3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)феніл)азетидин-3-аміну (з етапу 4, транс: цис складає 4:1, 8,0 г, 17,76 ммоль) і DIPEA (8,83 мл, 53,28 ммоль) в N, N-диметилформамід (ДМФА) (80 мл) по краплях додавали 1-фтор-3-йодпропан (3,34 г, 17,76 ммоль). Реакційну суміш струшували при 20 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (400 мл), промивали насиченим сольовим розчином (200 мл × 5). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і очищали на колонці для хроматографії (10-40 % EtOAc в ДХМ), одержуючи необхідний продукт (7 г, 77,2 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. Цей продукт об'єднували з другою партією (всього 12,3 г) і очищали шляхом препаративної ВЕРХ (Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 мм*10 мкм, ацетонітрил 50-80/10 мМ NH₄HCO₃ в воді), одержуючи 10 г продукту (транс: цис складає 4:1, неподільні при ВЕРХ) у вигляді білої твердої речовини. Потім цей продукт (транс: цис складає 4:1) очищали далі шляхом НРХ (AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм) основа-EtOH 40 %), одержуючи чистий 304 (5,9 г, 59 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,40 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,05-6,91 (m, 2H), 6,09 (d, J=12 Hz, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,58-4,35 (m, 2H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,77 (t, J=7,6 Hz, 2H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,06-2,90 (m, 4H), 2,66-2,55 (m, 3H), 1,87-1,66 (m, 2H), 1,17 (d, J=6,4 Hz, 3H).

Приклад 305 (1R, 3R)-2-(2,2-дифторетил)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етоксифеніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-b]індол 305

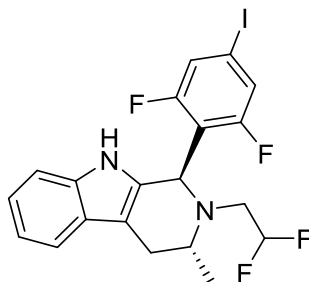
Етап 1: (R)-N-(2,2-дифторетил)-1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-амін



Суміш (2R)-1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-аміну (4,2 г, 24,1 ммоль), 2,2-дифторетилтрифторметансульфонату (5,16 г, 24,1 ммоль) і діізопропіламіну (8,41 мл, 48,2 ммоль) нагрівали до 80 °C протягом 3 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури, розводили iPrOAc (150 мл) і промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали на колонці для флеш-хроматографії через силікагель, елюючи за допомогою 0-5 % MeOH/ДХМ, одержуючи зазначену сполуку (5,6 г, 97 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, хлорформ-d) δ 8,03 (s, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 1H), 7,36 (dt, J=8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 1H), 7,12 (ddd, J=8,0, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 5,78 (tdd, J=56,6, 4,7, 4,1 Hz, 1H), 3,11 – 2,76 (m, 5H), 1,12 (d, J=6,2 Hz, 3H); PХМС: 239,15 [M+H]⁺.

Етап 2: (1R, 3R)-2-(2,2-дифторетил)-1-(2,6-дифтор-4-йод-феніл)-3-метил-1,3,4,9-

тетрагідропіrido[3,4-b]індол



До розчину (R)-N-(2,2-дифторетил)-1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-аміну (5,0 г, 21 ммоль) і 2,6-дифтор-4-йодбензальдегіду (5,2 г, 19 ммоль) в толуолі (70 мл) додавали оцтову кислоту (2,4 мл) і суміш нагрівали при 90 °С протягом 20 г в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували і концентрували. Осад розчиняли в iPrOAc і промивали насиченим розчином натрію бікарбонату, водою, насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом і концентрували. Очищення шляхом флеш-хроматографії (силікагель, 0-15 % iPrOAc/гептани) давало зазначену сполуку (7,8 г, 76 %) у вигляді 3:1 суміші ізомерів транс: цис. РХМС: 489,0 [M+H]⁺. Суміш використовували на наступному етапі безпосередньо.

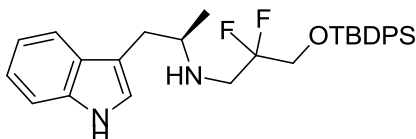
Етап 3: Суміш (1R, 3R)-2-(2,2-дифторетил)-1-(2,6-дифтор-4-йод-феніл)-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індолу (8,0 г, 16,4 ммоль), 2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етанолу (2,62 г, 19,7 ммоль), міді йодиду (0,94 г, 4,9 ммоль), калію карбонату (4,5 г, 32,8 ммоль) і бутиронітрилу (33 мл) дегазували протягом 5 хвилин і потім нагрівали до 140 °С протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, елюючи за допомогою iPrOAc. Фільтрат концентрували і очищали шляхом обернено-фазової ВЕРХ, та ізомери цис: транс розділяли шляхом хіральної НРХ, одержуючи 305 (3,77 г, 44 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 7,04 – 6,88 (m, 2H), 6,66 (d, J=11,1 Hz, 2H), 6,05 – 5,61 (m, 1H), 5,17 (d, J=1,7 Hz, 1H), 4,50 (dd, J=47,6, 6,2 Hz, 2H), 3,94 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,41 – 3,32 (m, 2H), 3,15 – 2,90 (m, 3H), 2,90 – 2,52 (m, 7H), 1,09 (d, J=6,5 Hz, 3H). РХМС: 494,2 [M+H]⁺.

Приклад 306 (1S, 3R)-2-(2,2-дифторетил)-1-[2,6-дифтор-4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-іл]етокси]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол 306

Дотримуючись процедур з прикладу 305, одержали 306. РХМС: 494,2 [M+H]⁺.

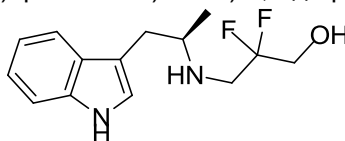
Приклад 340 3-[(1R, 3R)-1-[2,6-дифтор-4-[[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]аміно]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2,2-дифторпропан-1-ол 340

Етап 1: (R)-N-(1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-іл)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-2,2-дифторпропан-1-амін



Суміш (2R)-1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-аміну (29 г, 166,44 ммоль), [3-трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-2,2-дифторпропіл]трифторметансульфонату (80,31 г, 166,44 ммоль) і DIPEA (55,01 мл, 332,87 ммоль) в 1,4-діоксані (600 мл) струхували при 90 °С протягом 12 годин. Реакційну суміш розводили у воді (600 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (600 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений осад очищали шляхом хроматографії на колонці з силікагелем (40 % EtOAc в петролейному ефірі), одержуючи зазначену сполуку (69 г, 82 %) у вигляді світло-жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,66 (d, J=7,2 Hz, 4H), 7,60 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,48-7,33 (m, 7H), 7,22-7,08 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,23-3,09 (m, 3H), 2,86-2,80 (m, 2H), 1,13 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H). МС: [M+H]⁺ 507,1.

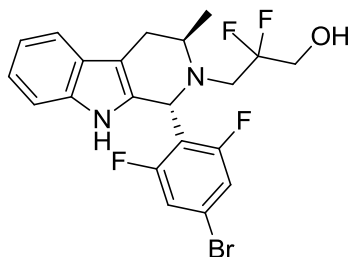
Етап 2: (R)-3-((1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-іл)аміно)-2,2-дифторпропан-1-ол



До струшованого розчину (R)-N-(1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-іл)-3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-2,2-дифторпропан-1-аміну (з етапу 1, 69 г, 136,18 ммоль) в ТГФ (690 мл) додавали 1 М ТВАФ (272,35 мл, 272,35 ммоль) в ТГФ. Суміш струхували при 25 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш розводили водою (800 мл) і екстрагували за допомогою

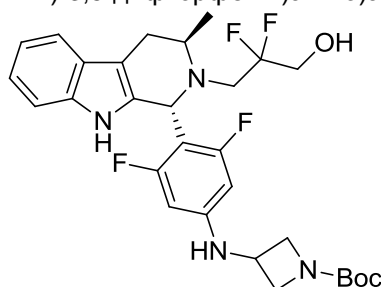
EtOAc (800 мл × 3). Об'єднані органічні шари концентрували, і неочищений осад очищали шляхом хроматографії на колонці з силікагелем (50 % EtOAc в петролейному ефірі), одержуючи зазначену сполуку (29 г, 79 %) у вигляді світло-жовтого масла.

Етап 3: 3-((1R, 3R)-1-(4-бром-2,6-дифторфеніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол



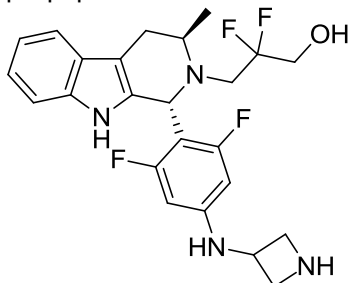
Суміш (R)-3-((1-(1H-індол-3-іл)пропан-2-іл)аміно)-2,2-дифторпропан-1-олу (з етапу 2, 20 г, 74,54 ммоль), оцтової кислоти (12,91 мл, 223,63 ммоль) і 4-бром-2,6-дифторбензальдегіду (16,47 г, 74,54 ммоль) в толуолі (400 мл) струшували при 90 °C протягом 12 годин. Реакційну суміш розводили водою (500 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (500 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений осад очищали шляхом хроматографії на колонці з силікагелем (20 % EtOAc в петролейному ефірі), одержуючи зазначену сполуку (24,8 г, 71 %, транс: цис складає 20/1) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС: [M+H]⁺ 470,9.

Етап 4: трет-бутил-3-((4-((1R, 3R)-2-(2,2-дифтор-3-гідроксипропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол-1-іл)-3,5-дифторфеніл)аміно)азетидин-1-карбоксилат



Суміш 3-((1R, 3R)-1-(4-бром-2,6-дифторфеніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2,2-дифторпропан-1-олу (з етапу 3, 24,8 г, 52,62 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4,82 г, 5,26 ммоль), Xantphos (6,09 г, 10,52 ммоль), Cs₂CO₃ (51,44 г, 157,86 ммоль) і трет-бутил-3-аміноазетидин-1-карбоксилату (13,59 г, 78,93 ммоль) в 1,4-діоксані (300 мл) струшували при 110 °C протягом 3 годин в атмосфері N₂. Реакційну суміш охолоджували до 25°C і розводили водою (500 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (500 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений осад очищали шляхом хроматографії на колонці з силікагелем (20 % петролейний ефір в EtOAc), одержуючи зазначену сполуку (20,5 г, 69 %, транс: цис складає 20/1) у вигляді жовтої твердої речовини. МС: [M+H]⁺ 563,0.

Етап 5: 3-((1R, 3R)-1-(4-(азетидин-3-іламіно)-2,6-дифторфеніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піrido[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол



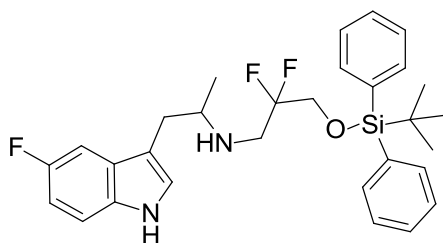
До розчину трет-бутил-3-((4-((1R, 3R)-2-(2,2-дифтор-3-гідроксипропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол-1-іл)-3,5-дифторфеніл)аміно)азетидин-1-карбоксилату (з етапу 4, 20,5 г, 36,44 ммоль) в 1,4-діоксані (194 мл) по краплях додавали сірчану кислоту (19,42 мл, 364,38 ммоль) на льодяній бані. Реакційну суміш струшували при 25 °C протягом 0,5 годин. Потім реакційну суміш переливали в насичений водний розчин NaHCO₃ (800 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (600 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували, одержуючи зазначену сполуку (18 г, неочищену, транс: цис

складає 20/1) у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищений осад використовували на наступному етапі безпосередньо. МС: $[M+H]^+$ 463,0.

Етап 6: Суміш 3-((1R, 3R)-1-(4-(азетидин-3-іламіно)-2,6-дифторфеніл)-3-метил-3,4-дигідро-1H-піридо[3,4-b]індол-2(9H)-іл)-2,2-дифторпропан-1-олу (з етапу 5, 18 г, 38,92 ммоль), DIPEA (19,3 мл, 116,76 ммоль) і 1-фтор-3-йодпропанау (7,32 г, 38,92 ммоль) в ДМФА (180 мл) струшували при 25 °C протягом 12 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (500 мл) і промивали насиченим сольовим розчином (500 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищений осад очищали шляхом хроматографії на колонці з силікагелем (10 % MeOH в ДХМ), одержуючи необхідний продукт (7,1 г, 85 % чистоти) у вигляді жовтого масла. Одержаний осад очищали далі шляхом обернено-фазової хроматографії (ацетонітрил 40-75/0,05 % NH_4OH в воді) і хіральної НРХ (AD 250 мм × 50 мм, 10 мкм; надкритично $CO_2/EtOH(0,1\% NH_3H_2O)$ складає 40/40 при 200 мл/хв), одержуючи 340 (2,85 г, 14 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,39 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,11 (d, J=12,0 Hz, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,52-4,38 (m, 2H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 3H), 3,63-3,42 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 3H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 3H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,14 (d, J=6,4 Hz, 3H); МС: $[M+H]^+$ 523,2.

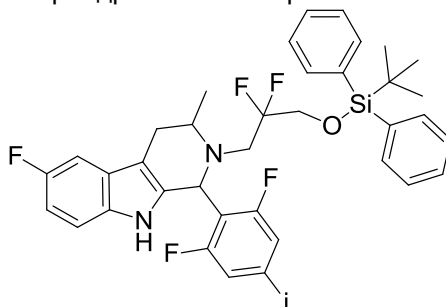
Приклад 365 3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол 365

Етап 1: ([3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2,2-дифтор-пропіл]-[2-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-1-метил-етил]-амін



Суміш [3-(трет-бутил(дифеніл)силіл)окси-2,2-дифтор-пропіл] трифторметан-сульфонату (з прикладу 286, етап 2, 43,22 г, 89,6 ммоль), DIPEA (19,5 мл, 112,0 ммоль) і 2-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-1-метилетиламіну (CAS №: 712-08-3, 14,7 г, 74,7 ммоль) в діоксані (140 мл) струшували при 90 °C протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили за допомогою EtOAc і промивали водою (×2) і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищений осад очищали шляхом хроматографії на колонці з силікагелем (рухома фаза: ДХМ), одержуючи зазначену сполуку (32,8 г, 96 %) у вигляді жовтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,89 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 4H), 7,48-7,34 (m, 6H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,03-7,02 (m, 1H), 6,93 (dt, J=2,5, 9,0 Hz, 1H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,22-3,03 (m, 3H), 2,84-2,70 (m, 2H), 1,11 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H). РХМС: 525,3 $[M+H]^+$.

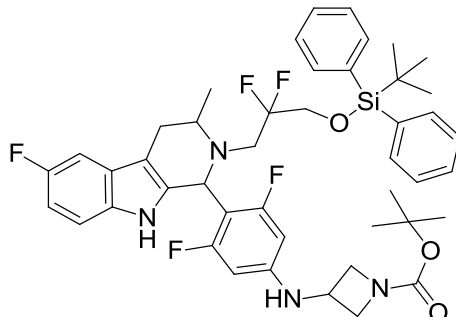
Етап 2: 2-[3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2,2-дифтор-пропіл]-1-(2,6-дифтор-4-йодфеніл)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболін



До розчину [3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2,2-дифтор-пропіл]-[2-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-1-метил-етил]-аміну (32,8 г, 62,5 ммоль) в толуолі (65 мл) додавали 4-йод-2,6-дифторбензальдегід (20,1 г, 75,0 ммоль) і оцтову кислоту (7,2 мл, 125,0 ммоль). По завершенні додавання реакційну суміш струшували при 90 °C протягом 14 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, розводили за допомогою EtOAc, промивали насиченим водним $NaHCO_3$ (×3) і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували. Осад очищали шляхом хроматографії на силікагелі (рухома фаза: толуол в циклогексані, градієнт 10-50 %), одержуючи зазначену сполуку (34,9 г, 72 %) у вигляді

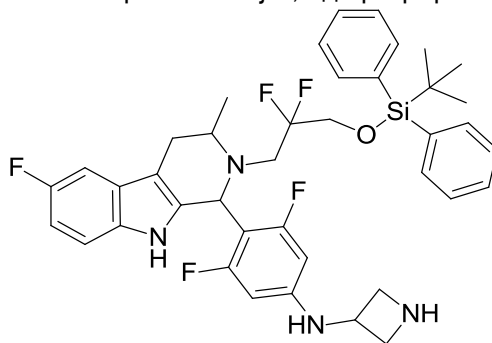
піни білого кольору з жовтуватим відтінком. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,65-7,60 (m, 4H), 7,46-7,33 (m, 7H), 7,21-7,08 (m, 4H), 6,90-6,84 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,65-3,54 (m, 2H), 3,33-3,20 (m, 1H), 2,93 (ddd, $J=1,4, 4,9, 15,2$ Hz, 1H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 1H), 1,14 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,05 (s, 9H). РХМС: 775,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 Етап 3: 3-(4-{2-[3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2,2-дифтор-пропіл]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболін-1-іл}-3,5-дифтор-феніламіно)-азетидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

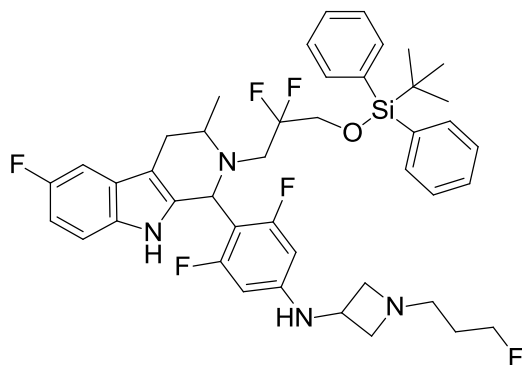


- 10 Суміш 2-[3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2,2-дифтор-пропіл]-1-(2,6-дифтор-4-йод-феніл)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболіну (30,8 г, 39,8 ммоль), XantPhos (4,60 г, 7,9 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,64 г, 4,0 ммоль), Cs_2CO_3 (25,9 г, 79,4 ммоль) і трет-бутил-3-аміноазетидин-1-карбоксилату (10,3 г, 59,6 ммоль) в 1,4-діоксані (192 мл) струшували при 115 °C в герметизованій посудині в атмосфері аргону протягом 1,5 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, залишену тверду речовину видаляли шляхом фільтрації через прокладку з Celite®, і фільтрат концентрували. Одержаний осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (рухома фаза: EtOAc в ДХМ, градієнт 0-5 %), одержуючи зазначену сполуку (27,9 г, 76 %) у вигляді піни бежевого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,67-7,58 (m, 4H), 7,48-7,32 (m, 6H), 7,15-7,06 (m, 2H), 6,88-6,80 (m, 1H), 5,88-5,80 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,26-4,09 (m, 2H), 4,03-3,91 (m, 2H), 3,69-3,50 (m, 3H), 3,26-3,14 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,83-2,70 (m, 1H), 2,50 (dd, $J=3,3, 15,1$ Hz, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,13 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 1,04 (s, 9H). РХМС: 819,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 4: Азетидин-3-іл-(4-{2-[3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2,2-дифтор-пропіл]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболін-1-іл}-3,5-дифтор-феніл)-амін

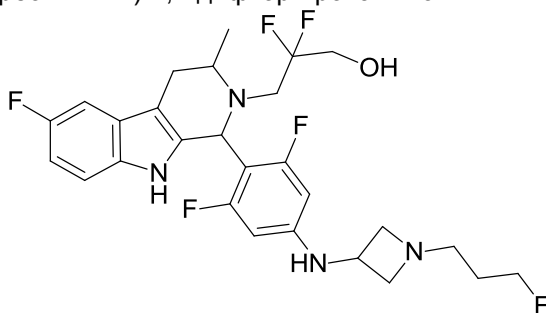


- 25 Заздалегідь змішаний і охолоджений на льоді розчин концентрованої сірчаної кислоти (9,1 мл, 170,2 ммоль) в діоксані (100 мл) повільно додавали до розчину 3-(4-{2-[3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2,2-дифтор-пропіл]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболін-1-іл}-3,5-дифтор-феніламіно)-азетидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (27,9 г, 34,0 ммоль) в діоксані (275 мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. По завершенні додавання реакційну суміш залишали на 1 годину при кімнатній температурі. Додавали EtOAc і воду і рН водної фази доводили до рН 9 шляхом додавання твердого Na_2CO_3 . Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином ($\times 3$), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo, одержуючи зазначену сполуку (суміш діастереоізомерів (R, R) і (S, S)) у вигляді блідо-оранжевої піни (26,6 г, прикладна кількість). РХМС: 719,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 35 Етап 5: (4-{2-[3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2,2-дифтор-пропіл]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболін-1-іл}-3,5-дифтор-феніл)-[1-(3-фтор-пропіл)азетидин-3-іл]-амін



Зазначену сполуку одержали з азетидин-3-іл-(4-{2-[3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2,2-дифтор-пропіл]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболін-1-іл}-3,5-дифтор-феніл)аміну (26,6 г, 34,0 ммоль) і 1-йод-3-фторпропану (9,60 г, 51,1 ммоль; CAS №: 462-40-8), дотримуючись процедури, викладеної для одержання сполуки прикладу 101. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (рухома фаза: дихлорметан/метанол, градієнт від 0 % до 5 %), одержуючи зазначену сполуку у вигляді блідо-коричневої піни (14,9 г, 56 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,69-7,56 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,47-7,30 (m, 6H), 7,16-7,01 (m, 2H), 6,87-6,81 (m, 1H), 5,92-5,78 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,54 (t, J=6,0 Hz, 1H), 4,42 (t, J=6,0 Hz, 1H), 4,18 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,06-3,86 (m, 2H), 3,74-3,47 (m, 4H), 3,30-3,10 (m, 1H), 3,00 – 2,70 (m, 3H), 2,56 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,53 – 2,45 (m, 1H), 1,85 – 1,50 (m, 3H), 1,12 (d, J=6,5 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H). РХМС: 779,4 [M+H]⁺.

Етап 6: 3-(1-{2,6-дифтор-4-[1-(3-фтор-пропіл)азетидин-3-іламіно]-феніл}-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-бета-карболін-2-іл)-2,2-дифтор-пропан-1-ол



До суміші (4-{2-[3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2,2-дифтор-пропіл]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболін-1-іл}-3,5-дифтор-феніл)-[1-(3-фтор-пропіл)азетидин-3-іл]аміну (12,1 г, 15,5 ммоль) в ТГФ (150 мл) в атмосфері аргону додавали 1 М розчин TBAF в ТГФ (23,3 мл), і реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc і промивали водою (× 4). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (рухома фаза: 2 М амоній в метанолі/MTBE (метил-трет-бутиловий ефір), градієнт від 0,5 % до 5 %), одержуючи суміш (R, R)- і (S, S)-ізомерів 3-(1-{2,6-дифтор-4-[1-(3-фтор-пропіл)азетидин-3-іламіно]-феніл}-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-бета-карболін-2-іл)-2,2-дифтор-пропан-1-олу. Пару діастереоізомерів розділяли шляхом хіральної ВЕРХ (ChiralPak IB, 15 % EtOH в гептані плюс 0,1 % діетиламін). 365 був другим піком, виділеним шляхом хіральної ВЕРХ: (1,90 г, 23 %). rt (час утримування, від англ. retention time) піка 2 складає 15 хвилин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,46 (s, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,86 (dt, J=2,5, 9,0 Hz, 1H), 6,08-6,00 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,54 (t, J=5,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J=5,9 Hz, 1H), 4,38 (d, J=6,7 Hz, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,80-3,56 (m, 6H), 3,28-3,16 (m, 1H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,97-2,82 (m, 3H), 2,64-2,55 (m, 3H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,5 Hz, 3H). РХМС: 541,4 [M+H]⁺.

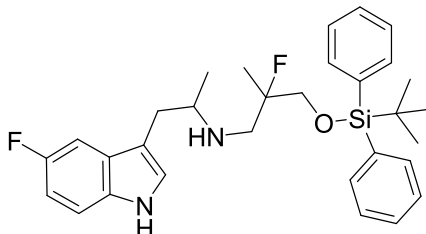
Приклад 366 3-((1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол 366

Дотримуючись процедур з прикладу 365, перший пік, виділений шляхом хіральної ВЕРХ, являв собою 366: (1,95 г, 24 %). rt піка 1 складає 12 хвилин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,46 (s, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,86 (dt, J=2,5, 9,0 Hz, 1H), 6,08-6,00 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,54 (t, J=5,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J=5,9 Hz, 1H), 4,38 (d, J=6,7 Hz, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,80-3,56 (m, 6H), 3,28-3,16 (m, 1H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,97-2,82 (m, 3H), 2,64-2,55 (m, 3H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,5 Hz, 3H). РХМС: 541,4 [M+H]⁺.

Приклад 368 3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-6-

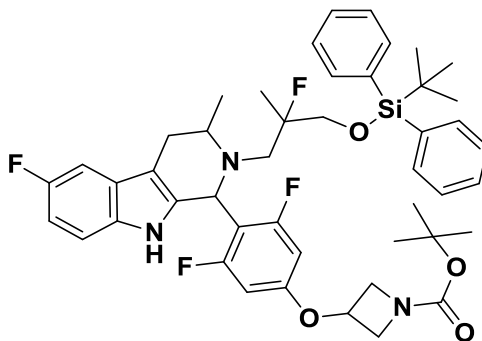
фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 368

Етап 1: [3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2-фтор-2-метил-пропіл]-[2-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-1-метилетил]амін



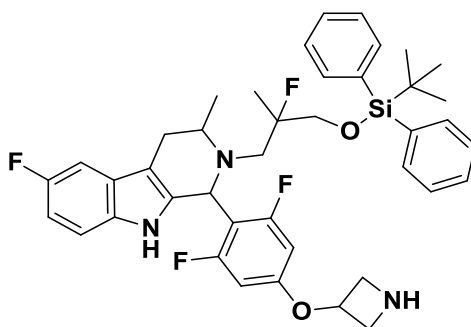
5 До розчину 2-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-1-метил-етиламіну (CAS №: 712-08-3, 3,61 г, 18,7 ммоль)) і DIPEA (4,9 мл, 28,1 ммоль) в діоксані (43 мл) в атмосфері аргону додавали трифторметансульфонової кислоти 3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2-фтор-2-метилпропіловий ефір, проміжний продукт XX (3,09 г, 9,48 ммоль). Одержану суміш струшували при 90 °C протягом 6 годин. Реакційну суміш розділяли між EtOAc і водою. Органічну фазу відділяли і далі промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (рухома фаза: дихлорметан/метанол, градієнт від 0 % до 5 %), одержуючи суміш діастереоізомерів зазначеної сполуки у вигляді жовтого масла (8,0 г, 82 %). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,82 (br. s, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 4H), 7,52-7,38 (m, 6H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,92 (dt, J=2,4, 9,1 Hz, 1H), 3,82-3,57 (m, 5H), 3,02-2,65 (m, 6H), 1,33 (d, J=22,0 Hz, 3H), 1,1-1,0 (m, 9H); PХМС: 521,3 [M+H]⁺.

Етап 2: 3-(4-{2-[3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2-фтор-2-метил-пропіл]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболін-1-іл}-3,5-дифтор-фенокси)-азетидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір



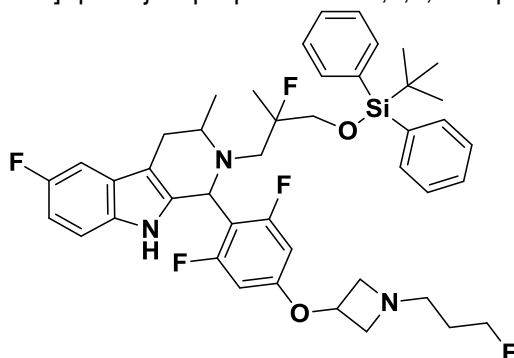
20 Зазначену сполуку одержували з [3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2-фтор-2-метил-пропіл]-[2-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-1-метил-етил]-аміну, проміжного продукту 1a (8 г, 15,3 ммоль), і 3-(3,5-дифтор-4-форміл-фенокси)-азетидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру 101с (5,6 г, 18,1 ммоль), дотримуючись процедури, викладеної для одержання проміжного продукту 101е. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (рухома фаза: циклогексан/етилацетат, градієнт від 0 % до 20 %), одержуючи суміш діастереоізомерів зазначеної сполуки у вигляді білої піни (8,0 г, 64 %). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,65-7,54 (m, 4H), 7,47-7,30 (m, 7H), 7,17-7,08 (m, 2H), 6,84 (dt, J=2,4, 9,0 Hz, 1H), 6,23 – 6,07 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,29-4,18 (m, 2H), 3,99-3,88 (m, 2H), 3,79 (dd, J=11,5, 16,8 Hz, 1H), 3,64-3,54 (m, 1H), 3,50-3,29 (m, 1H), 3,10 – 2,83 (m, 2H), 2,69-2,39 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,46-1,40 (m, 9H), 1,29 – 0,98 (m, 12H); PХМС: 816,5 [M+H]⁺.

Етап 3: 1-[4-(азетидин-3-ілокси)-2,6-дифтор-феніл]-2-[3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2-фтор-2-метил-пропіл]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболін



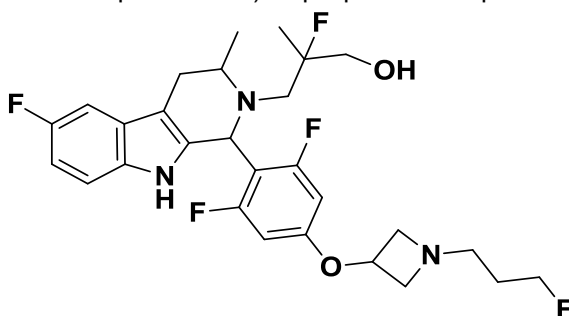
До суміші 3-(4-{2-[3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2-фтор-2-метил-пропіл]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболін-1-іл}-3,5-дифтор-фенокси)азетидин-1-карбонової
кислоти трет-бутилового ефіру, проміжного продукту 2a (8,0 г, 9,80 ммоль), в діоксані (80 мл) в
атмосфері аргону при 0 °C по краплях додавали розчин концентрованої сірчаної кислоти (2,62
мл, 49,0 ммоль) в діоксані (27 мл), і суміш, захищаючи від світла, залишали зігріватися до RT і
струшували протягом 3,5 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc і насиченого
розчину NaHCO₃, струшували протягом 10 хвилин і шари розділяли. Далі органічний шар
промивали насиченим розчином NaHCO₃, насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄,
фільтрували і концентрували in vacuo, одержуючи суміш діастереоізомерів зазначеної сполуки у
вигляді блідо-жовтої піни (7,05 г, прикладна кількість). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): ¹H ЯМР (300
МГц, CDCl₃): δ 7,66-7,54 (m, 4H), 7,47-7,30 (m, 7H), 7,17-7,06 (m, 2H), 6,84 (dt, J=2,4, 9,0 Hz, 1H),
6,25 – 6,09 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 3,94-3,65 (m, 3H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,49-3,24
(m, 1H), 3,11 – 2,83 (m, 2H), 2,69-2,39 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,27-1,12 (m, 3H), 1,11 – 0,98 (m, 12H);
РХМС: 716,4 [M+H]⁺.

Етап 4: 2-[3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2-фтор-2-метил-пропіл]-1-{2,6-дифтор-4-[1-(3-фтор-пропіл)-азетидин-3-ілокси]-феніл}-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболін



Зазначену сполуку одержували з 1-[4-(азетидин-3-ілокси)-2,6-дифтор-феніл]-2-[3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2-фтор-2-метил-пропіл]-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболіну, проміжного продукту 3a (7,05 г, 9,84 ммоль), і 1-йод-3-фторпропану (2,77 г, 14,7 ммоль; CAS №: 462-40-8), дотримуючись процедури, викладеної для одержання прикладу 101. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (рухома фаза: дихлорметан/метанол, градієнт від 0 % до 3 %), одержуючи зазначену сполуку у вигляді білої піни (5,7 г, 75 %). РХМС: 776,4 [M+H]⁺.

Етап 5: рацемічний 3-(1-{2,6-дифтор-4-[1-(3-фтор-пропіл)-азетидин-3-ілокси]-феніл}-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-бета-карболін-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол



До суміші 2-[3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2-фтор-2-метил-пропіл]-1-{2,6-дифтор-4-[1-(3-фтор-пропіл)азетидин-3-ілокси]-феніл}-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бета-карболіну,

проміжного продукту 4a (5,17 г, 6,66 ммоль), в ТГФ (80 мл) в атмосфері аргону додавали 1 М розчин TBAF в ТГФ (10 мл), і реакційну суміш струшували при RT протягом 24 годин. Реакційну суміш переливали в суміш води і насиченого сольового розчину і екстрагували за допомогою EtOAc. Далі водний шар екстрагували за допомогою EtOAc і об'єднані органічні шари далі промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (рухома фаза: дихлорметан/метанол, градієнт від 0 % до 6 %) з одержанням двох пар діастереоізомерів (діастереоізомери 1 і діастереоізомери 2). Пару діастереоізомерів 1 далі очищали шляхом хіральної ВЕРХ (ChiralPak IC, 25 % IPA в гептані, 0,1 % діетиламін). Перший виділений пік (rt складає 8,2 хв) складає 368, виділений у вигляді білої твердої речовини (467 мг, 13 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,32 (br s, 1H), 7,17-7,09 (m, 2H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,38-6,33 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,55 (t, 1H, J=5,9 Hz), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,00 (t, 1H, J=4,9 Hz), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,60 (q, 1H, J=10,3 Hz), 3,46-3,34 (m, 1H), 3,23-3,09 (m, 4H), 2,67-2,57 (m, 4H), 1,84-1,69 (m, 2H), 1,14-1,08 (m, 6H); PXMC: 538,3 [M+H]⁺.

Приклад 369 3-((1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 369

Дотримуючись процедур з прикладу 368, другий пік, виділений шляхом хіральної ВЕРХ (rt складає 15,5 хв) складає 369, виділяється у вигляді білої твердої речовини (480 мг, 13,5 %).

Приклад 370 3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 370

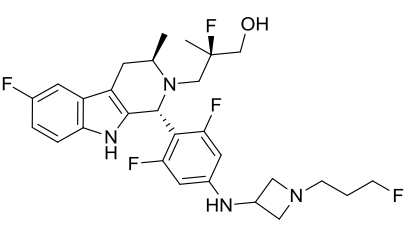
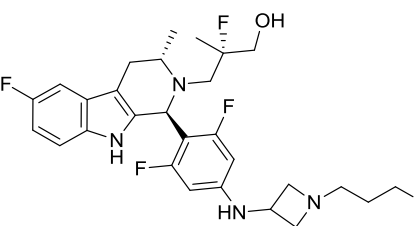
Дотримуючись процедур з прикладу 368, пару діастереоізомерів 2 очищали шляхом хіральної ВЕРХ (ChiralPak IC, 35 % IPA в гептані, 0,1 % діетиламін). Перший виділений пік далі очищали шляхом хіральної ВЕРХ (ChiralPak IA, 25 % IPA в гептані, 0,1 % діетиламін): перший виділений пік (rt складає 8,5 хв) складає 370 виділяється у вигляді білої твердої речовини (165 мг, 5 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,53 (br. s, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,33-6,28 (m, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,55 (t, 1H, J=5,9 Hz), 4,45-4,41 (m, 1H), 3,85-3,54 (m, 6H), 3,16-2,92 (m, 4H), 2,79 (t, 1H, J=15,7 Hz), 2,68-2,56 (m, 3H), 1,77 (tdd, J=6,7, 19,3, 19,3 Hz, 2H), 1,23-1,15 (m, 6H); PXMC: 538,3 [M+H]⁺.

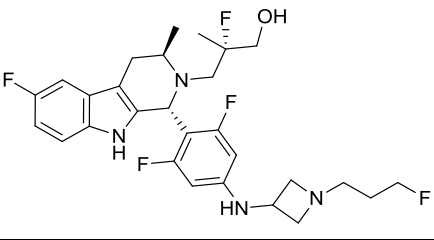
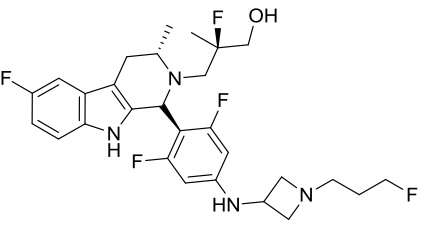
Приклад 371 3-((1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 371

Дотримуючись процедур з прикладу 368, пару діастереоізомерів 2 очищали шляхом хіральної ВЕРХ (ChiralPak IC, 35 % IPA в гептані, 0,1 % діетиламін). Другий виділений пік (rt складає 14 хв) складає 371, виділений у вигляді білої твердої речовини (180 мг, 5 %).

Інші ілюстративні сполуки формули I в таблиці 2a мають наступні структури, відповідні назви (ChemBioDraw, версія 12.0.2, CambridgeSoft Corp., Кембридж, Массачусетс, США) і біологічну активність. Якщо з сполукою формули I або проміжним продуктом зв'язано більш ніж одну назву, то хімічна структура означає сполуку.

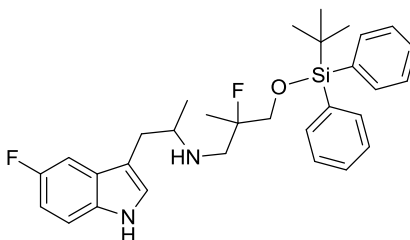
Таблиця 2a

№	Структура	Назва	ER-альфа MCF7 HCS EC ₅₀ (мкМ)	PXMC [M+H] ⁺
431		(R)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0000943	537,3
432		(S)-3-((1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,00327	537,3

433		(S)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,0000209	537,3
434		(R)-3-((1R, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол	0,000706	537,3

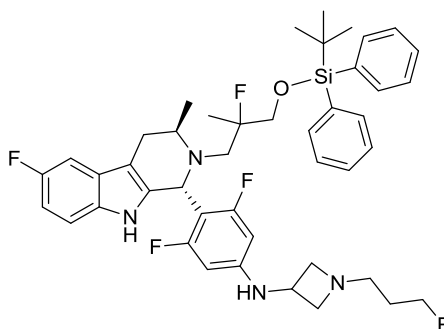
Приклад 431 (R)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 431

Етап 1: 3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-2-фтор-N-(1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)пропан-2-іл)-2-метилпропан-1-амін



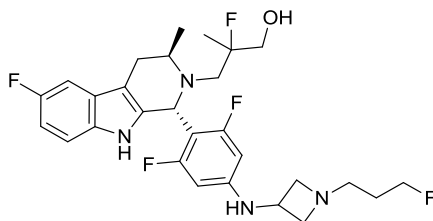
До розчину 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)пропан-2-аміну (5,30 г, 26,2 ммоль, 95 %, одержаному відповідно до Yeung, et al, J. Med. Chem. 2010, 53, 5155-5164), в 1,4-діоксані (105 мл), охолоджену на льодяній бані, додавали N, N-діізопропілетиламін (6,85 мл), а потім [3-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-2-фтор-2-метилпропіл]трифторметансульфонат (13,80 г, 28,8 ммоль) в діоксані (10 мл), согласно прикладу 154, етапу 5. Суміш нагрівали при 90 °C (баня) протягом 18 годин. Суміш концентрували. Додавали розведений Na₂CO₃. Вміст екстрагували за допомогою ДХМ (2 ×). Об'єднані екстракти сушили (Na₂SO₄) і концентрували. Неочищений продукт очищали шляхом флеш-хроматографії (0-50 % iPrOAc/гептан з 1 % TEA (триетаноламін)) з одержанням зазначеного продукту (10,38 г, 76 %).

Етапи 2-5: N-(4-(2-(3-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-2-фтор-2-метилпропіл)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піридо[3,4-b]індол-1-іл)-3,5-дифторфеніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін



Зазначену сполуку одержували таким же чином, як сполуку прикладу 145.

Етап 6: рацемічний 3-(1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-b]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол



До розчину н-[4-[(1R, 3R)-2-[3-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-2-фтор-2-метил-пропіл]-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіридо[3,4-*b*]індол-1-іл]-3,5-дифтор-феніл]-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-аміну (2,231 г, 2,879 ммоль) в ТГФ (14,4 мл) додавали TBAF в ТГФ (1,0 М, 4,6 мл). Суміш нагрівали при 50 °С протягом 24 годин. Суміш концентрували. Розводили з iPrOAc, вміст промивали розведеним Na₂CO₃ (2×) і насиченим сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і концентрували. Неочищений продукт очищали шляхом флеш-хроматографії (0-60 % В/А, А: ДХМ, В: 20 % 2М NH₃ в MeOH/ДХМ). Зібраний продукт піддавали хіральному розділенню. Стереохімія сполук 431-434 в таблиці 2 невідома і довільна.

Стадія 1: Виділення енантіомерів 1 і 4. Енантіомери 2 і 3 залишаються змішаними. ChiralPak AD (250×30,0, 5 мкм), 32,5 % ізократично 0,1 % NH₄OH в ізопропанолі при 150 г/хв, UV-254 нм, BPR 100 бар, темп. 40 °С, час циклу 5 хвилин, загальний час 200 хвилин. Стадія 2: Розділення енантіомерів 2 і 3. ChiralPak OX (150×30,0, 5μm), 30 % ізократично 0,1 % NH₄OH в метанолі при 150 г/хв, UV-250 нм, BPR 100 бар, темп. 40 °С, час циклу 3 хвилин, загальний час 48 хвилин. Сполуки 431-434 було охарактеризовано наступним чином. Енантіомер 1: 324,8 мг. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,19 – 7,08 (m, 2H), 6,85 – 6,75 (m, 1H), 6,68 (d, J=6,9 Hz, 1H), 6,17 – 6,06 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,81 (t, J=5,8 Hz, 1H), 4,51 (t, J=6,1 Hz, 1H), 4,39 (t, J=6,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J=4,2 Hz, 0H), 3,99 – 3,87 (m, 1H), 3,82 – 3,72 (m, 0H), 3,67 – 3,56 (m, 2H), 3,55 – 3,40 (m, 2H), 3,19 – 3,05 (m, 1H), 2,95 – 2,68 (m, 4H), 1,74 – 1,56 (m, 2H), 1,14 – 0,99 (m, 6H). РХМС: 537,3 [M+H]⁺. Енантіомер 2: 251,7 мг. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,20 – 7,07 (m, 2H), 6,86 – 6,75 (m, 1H), 6,68 (d, J=6,8 Hz, 1H), 6,11 (d, J=12,1 Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,81 (t, J=5,8 Hz, 1H), 4,51 (t, J=6,1 Hz, 1H), 4,39 (t, J=6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,87 (m, 1H), 3,68 – 3,57 (m, 2H), 3,55 – 3,41 (m, 2H), 3,20 – 3,06 (m, 1H), 2,95 – 2,69 (m, 4H), 1,73 – 1,56 (m, 2H), 1,17 – 0,96 (m, 6H). РХМС: 537,3 [M+H]⁺. Енантіомер 3: 105,5 мг. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 6,84 – 6,75 (m, 1H), 6,67 (d, J=6,8 Hz, 1H), 6,14 – 6,05 (m, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,84 (t, J=5,7 Hz, 1H), 4,51 (t, J=6,0 Hz, 1H), 4,39 (t, J=6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,87 (m, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 2H), 3,57 – 3,47 (m, 1H), 2,92 – 2,79 (m, 2H), 2,77 – 2,69 (m, 2H), 1,73 – 1,56 (m, 2H), 1,13 – 0,96 (m, 6H). РХМС: 537,3 [M+H]⁺. Енантіомер 4: 151,1 мг. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 2H), 6,84 – 6,75 (m, 1H), 6,67 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,10 (d, J=12,1 Hz, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,84 (t, J=5,7 Hz, 1H), 4,51 (t, J=6,1 Hz, 1H), 4,39 (t, J=6,1 Hz, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 1H), 3,66 – 3,58 (m, 2H), 3,57 – 3,48 (m, 1H), 2,93 – 2,79 (m, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 1,74 – 1,57 (m, 2H), 1,12 – 0,96 (m, 6H). РХМС: 537,3 [M+H]⁺.

Приклад 432 (S)-3-((1S, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 432

Дотримуючись процедур з прикладу 431, виділяли енантіомер 432.

Приклад 433 (S)-3-((1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 433

Дотримуючись процедур з прикладу 431, виділяли енантіомер 433.

Приклад 434 (R)-3-((1R, 3S)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)-2-фтор-2-метилпропан-1-ол 434

Дотримуючись процедур з прикладу 431, виділяли енантіомер 434.

Приклад 901: Високоточний аналіз деградації на основі флуоресцентної візуалізації ERa в клітинах раку молочної залози

Клітини раку молочної залози MCF7 висівали в перший день з щільністю 10000 клітин на лунку в 384-лунковому планшеті для культивування тканини, вкритому полілізином (Greiner № T-3101-4), в 50 мкл/лунка середовища RPMI (без фенолу червоного) з 10 % ембріональна бичача сироватка (FBS, Fetal Bovine Serum) (очищеної на активованому вугіллі), що містить L-глутамін. На другий день готували сполуки в 2 вихідних концентраціях сполуки: 100 мкМ і 1 мкМ (щоб одержати в кінцевому рахунку 2 криві титрування, що перекриваються) в планшеті з малим мертвим об'ємом Labcyte, 10 мкл/лунка, і 10 мкл ДМСО в позначених лунках для зворотного заповнення, і 5 мкМ фульвестанту (контрольна сполука) в позначених лунках. Сполуку і контрольні зразки вносили, використовуючи акустичний диспенсер Labcyte Echo для дозування сполук з попередньо заданим серійним розведенням (1,8×10 точок в двох повторях) і відповідним зворотним заповненням і контрольними сполуками (кінцевий загальний стерпний

об'єм становив 417,5 нл, і об'єм дозування сполуки знаходився в діапазоні від 2,5 нл до 417,5 нл, кінцева концентрація ДМСО 0,84 % (об./об.), в кінцевому рахунку даючи діапазон концентрацій від 0,05 нМ до 835 нМ. Клітинні планшети інкубували при 37 °C протягом 4 годин. Фіксацію і пермеабілізацію проводили з використанням планшетного вошера і дозатора Biotek EL406 наступним чином. Клітини фіксували додаванням 15 мкл 16 % параформальдегіду (Electron Microscopy Sciences № 15710-S) безпосередньо в 50 мкл клітинного культурального середовища в кожній лунці, використовуючи касету перистальтичного насоса 5 мкл на Biotek EL406 (кінцева концентрація формальдегіду становила 3,7 % маса/об'єм). Зразки інкубували 30 хвилин. Вміст лунок аспірували і в кожну лунку додавали 50 мкл/лунка забуференого фосфатом фізіологічного розчину (PBS), що містить 0,5 % (маса/об'єм) бичачого сироваткового альбуміну, 0,5 (об./об.) Triton X-100 (буфера для розведення антитіл). Зразки інкубували протягом 30 хвилин. Вміст лунок аспірували і промивали 3 рази за допомогою 100 мкл/лунка PBS. Імунофлуоресцентне фарбування на рецептор естрогенів альфа (ESR1) проводили з використанням планшетного вошера і дозатора Biotek EL406 наступним чином. Супернатант аспірували з лунок і вносили по 25 мкл/лунка анти-ESR1-MKA (F10) (Santa Cruz sc-8002), розведеного 1:1000 в буфері для розведення антитіл. Зразки інкубували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Зразки промивали 4 рази за допомогою 100 мкл/лунка PBS. У кожну лунку вносили по 25 мкл/лунка розчину вторинних антитіл (кон'югат Alexafluor 488 з антимішиним IgG (Life Technologies № A21202), розведений 1:1000, і Hoechst 33342, 1 мкг/мл, розведені в буфері для розведення антитіл). Зразки інкубували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Зразки промивали 3 рази за допомогою 100 мкл/лунка PBS за допомогою Biotek EL406. Кількісну флуоресцентну візуалізацію ESR1 проводили з використанням Cellomics Arrayscan V (Thermo). Флуоресцентні зображення зразків (канал 1: XF53 Hoechst (фарбування ДНК), канал 2: XF53 FITC (фарбування ESR1)) одержували з використанням Cellomics VTI Arrayscan і додатки Bioapplication "Compartmental Analysis" з автоекспозицією (на підставі контрольних лунок з ДМСО), встановлюючи "максимальний цільовий процентиль" на 25 % цільового насичення для обох каналів. Канал 1 (фарбування ДНК) використовували для визначення області ядра (Circ). Вимірювання "Mean_CircAvgIntCh2", які являють собою інтенсивність флуоресценції Alexafluor 488 (ESR1) в області ядра, проводили для кожної клітини і усереднювали по всім виміряним клітинам. Аналіз даних проводили з використанням програмного забезпечення Genedata Screener Software, використовуючи зразки, оброблені ДМСО і 5 нМ фулвестрантом, для визначення 0 % і 100 % змін в ESR1. Спосіб "Robust Fit" використовували для визначення точки перегину кривої (EC50) і плато максимального ефекту (S_{inf}). Дані про деградацію для ілюстративних сполук формули I наведені як значення ER-альфа MCF7 HCS S_{inf} (%) в таблиці 1.

Приклад 902 Клітинний аналіз проліферації in vitro

Ефективність сполук-модуляторів рецептора естрогенів і хіміотерапевтичних сполук вимірювали в аналізі клітинної проліферації з використанням наступного протоколу ((Mendoza et al (2002) Cancer Res. 62: 5485-5488).

Люмінесцентний аналіз життєздатності клітин CellTiter-Glo® являє собою гомогенний спосіб визначення числа життєздатних клітин в культурі на основі кількості присутнього АТФ, який сигналізує про наявність метаболічно активних клітин. Аналіз CellTiter-Glo® розроблений для застосування в форматі многолункових планшетів, що робить його ідеальним для автоматичного високопродуктивного скринінгу (high-throughput screening, HTS), аналізів проліферації клітин і цитотоксичності. Процедура гомогенного аналізу включає додавання одного реагенту (реагент CellTiter-Glo®) безпосередньо до клітин, що культивуються в середовищі, доповненому сироваткою. Етапи промивання клітин, видалення середовища і повторного піпетування не потрібні. Люмінесцентний аналіз життєздатності клітин CellTiter-Glo®, включаючи реагенти і протоколи, є комерційно доступним (Promega Corp., Мадисон, Вісконсін, технічний бюлетень TB288).

Аналіз оцінює здатність сполук проникати в клітини і інгібувати клітинну проліферацію. Принцип аналізу заснований на визначенні числа присутніх життєздатних клітин шляхом кількісної оцінки АТФ, присутнього в гомогенному аналізі, де додавання реагенту Cell Titer-Glo® призводить до лізису клітин і одержання люмінесцентного сигналу через люциферазну реакцію. Люмінесцентний сигнал пропорційний кількості присутнього АТФ.

Процедура: День 1 – Планшети для засівання клітин (384-лункові, чорні, з прозорим дном, ТС-планшети з кришкою від Falcon № 353962), зібрані клітини, клітини засівають по 1000 клітин на 54 мкл на лунку в 384-лункові планшети для клітин для 3-денного аналізу. Клітинне культуральне середовище: RPMI або DMEM з високим вмістом глюкози, 10 % фетальна бичача сироватка, 2 мМ L-глутамін, P/S (пеніцилін/стрептоміцин). Інкубують протягом ночі при 37 °C, 5 %

CO₂.

День 2 – Додають лікарські препарати до клітин, розведення сполук, планшети ДМСО (серійні розведення 1: 2 для одержання 9 точок). Додають 20 мкл сполук в концентрації 10 мМ у 2-й стовпець 96-лункового планшета. Виконують серію розведень 1: 2 в планшеті (10 мкл плюс 5 20 мкл 100 % ДМСО) для одержання в цілому 9 точок, використовуючи 96-лункові поліпропіленові планшети з конічним дном Precision Media Plates від Nunc (кат. № 249946) (розведення 1: 50). Додають 147 мкл середовища в усі лунки. Переносять 3 мкл ДМСО плюс сполуку з кожної лунки планшета з ДМСО в кожну відповідну лунку планшета з середовищем Media Plate за допомогою Rapidplate® (Caliper, а Perkin-Elmer Co.). Для дослідження комбінації 10 двох сполук переносять 1,5 мкл одного лікарського препарату плюс ДМСО з кожної лунки планшета з ДМСО в кожну відповідну лунку планшета з середовищем Media Plate за допомогою Rapidplate®. Потім в планшет з середовищем переносять 1,5 мкл іншого лікарського препарату.

Додають лікарські препарати до клітин, планшет з клітинами (розведення 1:10): додають 6 мкл середовища плюс сполуку безпосередньо до клітин (вже 54 мкл середовища з клітинами). 15 Інкують 3 дні при 37 °С, 5 % CO₂, в інкубаторі, який не буде часто відкриватися.

День 5 - Обробляють планшети, розморожують буфер Cell Titer Glo Buffer при кімнатній температурі. Витягають планшети з клітинами з 37 °С і доводять до кімнатної температури протягом прикладних 30 хвилин. Додають буфер Cell Titer Glo® Buffer до субстрату Cell Titer Glo® Substrate (пляшка до пляшки). У кожну лунку з клітинами додають 30 мкл реагенту Cell 20 Titer Glo® Reagent (Promega кат. № G7572). Поміщають на шейкер приблизно на 30 хвилин. Зчитують люмінесценцію на планшетному рідері Analyst HT Plate Reader (півсекунди на лунку).

Аналізи життєздатності клітин і аналізи комбінацій: Клітини висівали з щільністю 1000-2000 клітин/лунка в 384-лункові планшети на 16 годин. На другий день в 96-лунковому планшеті виконували дев'ять серійних розведень сполуки 1:2 в ДМСО. Сполуки також розводили в 25 ростовому середовищі, використовуючи робот Rapidplate® (Zymark Corp., Хопкінтон, Массачусетс, США). Потім розведені сполуки додавали до чотирьох повторних лунок в 384-лункових планшетах для клітин та інкубували при 37 °С і 5 % CO₂. Через 4 дні відносно число життєздатних клітин вимірювали шляхом люмінесценції, використовуючи Cell-Titer Glo® (Promega) відповідно до інструкцій виробника, і зчитували на Wallac MultiLabel Reader®

(PerkinElmer, Фостер-Сіті). Значення EC₅₀ розраховували за допомогою програмного забезпечення Prism® 4.0 (GraphPad, Сан-Дієго, США). Лікарські препарати в аналізах комбінацій вводили, починаючи з концентрацій 4×EC₅₀. У випадках, коли EC₅₀ лікарського препарату становила більше 2,5 мкМ, найвищою використовуваною концентрацією була 10 мкМ. Сполуки-модулятори рецептора естрогенів додавали одночасно або з різницею в 4 години (одну перед 35 іншою) у всіх аналізах.

Додатковий ілюстративний аналіз проліферації клітин in vitro включає наступні етапи:

1. Аліквоту клітинної культури об'ємом 100 мл, що містить приблизно 10⁴ клітин (клітинні лінії і тип пухлини див. в таблиці 3), зберігали в середовищі в кожній лунці 384-лункового планшета з непрозорими стінками.

2. Готували контрольні лунки, що містять середовище без клітин.

3. До експериментальних лунок додавали сполуки та інкубували протягом 3-5 днів.

4. Планшети доводили до кімнатної температури протягом приблизно 30 хвилин.

5. У кожну лунку додавали реагент CellTiter-Glo® в об'ємі, рівному об'єму культурального середовища, яке присутнє в кожній лунці.

6. Вміст змішували протягом 2 хвилин на орбітальному шейкері, щоб викликати лізис клітин.

7. Планшет інкубували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин для стабілізації сигналу люмінесценції.

8. Люмінесценцію реєстрували і представляли на графіках у вигляді RLU - відносних одиниць люмінесценції (relative luminescence unit).

9. Аналізували з використанням комбінованого методу Чжоу і Талалая і аналізу залежності ефекту від дози за допомогою програмного забезпечення CalcuSyn® (Biosoft, Кембридж, Великобританія), щоб одержати індекс комбінації.

Альтернативно, клітини висівали з оптимальною щільністю в 96-лунковий планшет і інкубували протягом 4 днів в присутності аналізованої сполуки. Потім в аналізоване середовище додавали Alamar Blue™ і клітини інкубували протягом 6 г перед реєстрацією з порушенням при довжині хвилі 544 нм, емісією 590 нм. Значення EC₅₀ розраховували, проводячи наближення сигмоїдальної кривої "доза - відповідь".

Альтернативно, проліферацію/життєздатність аналізували через 48 годин після обробки лікарським препаратом з використанням реагенту Cell Titer-Glo® (Promega Inc., Медісон, Вісконсін, США). Обробку ДМСО використовували в якості контролю у всіх аналізах

життєздатності. Значення IC_{50} розраховували з використанням програмного забезпечення XL fit (IDBS, Аламеда, Каліфорнія, США).

Клітинні лінії були одержані або з ATCC (American Type Culture Collection, Манассас, Вірджинія, США), або з DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Брауншвейг, Німеччина). Клітини культивували в середовищі RPMI 1 640 з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки, 100 Од/мл пеніциліну, 2 мМ L-глутаміну і 100 мг/л стрептоміцину (Life Technology, Гранд Айленд, Нью-Йорк) при 37 °C в атмосфері з 5 % CO_2 .

Приклад 903 Аналіз проліферації клітин MCF7 *in vitro*

Клітини MCF7 промивали PBS і поміщали в RPMI 1640 (Gibco 11835-030 [-фенол плюс глутамін]) і 10 % FBS, очищеної на активованому вугіллі (Gibco 12676-029), в покриті полілізином 384-лункові планшети для культивування тканин (Greiner) з щільністю 25000 клітин/мл, 40 мкл/лунка, та інкубували протягом ночі. Сполуки готували в серійному розведенні в ДМСО з 500-кратною кінцевою потрібною концентрацією за допомогою Biomek-FX і розводили в 50 разів в RPMI 1640. Контрольну сполуку фулвестрант і негативний контроль диметилсульфоксид також готували аналогічним чином. 5 мкл кожної окремої концентрації сполуки і кожної контрольної сполуки переносили в клітинний планшет. Фулвестрант вносили в контрольні лунки в кінцевій концентрації 100 нМ. ДМСО вносили в лунки з негативним контролем (0,2 % об'єм/об'єм). У кожен лунку клітинного планшета додавали 5 мкл 1 нМ естрадіолу (в RPMI 1640 без фенолового червоного (Gibco 11835-030)) (крім контрольних лунок без естрадіолу). Клітини інкубували протягом 72 годин, потім лізували з використанням реагенту Cell TiterGlo (Promega № G7572), 40 мкл/лунка, і вимірювали люмінесценцію на планшетному рідері Envision (Perkin Elmer). Дані аналізували з використанням програмного забезпечення Genedata Screener, використовуючи зразки, оброблені ДМСО і фулвестрант, для визначення 0 % і 100 % інгібування, і розраховували значення EC_{50} , використовуючи спосіб наближення кривої з використанням стійкого методу.

Приклад 904 Аналіз коактиваторного пептидного антагоністу ERa

Аналізовані сполуки одержували в 1мМ розчині в ДМСО і послідовно розводили в 12 точках шляхом 1-3-кратного титрування з використанням Biomek FX в 384-лункових прозорих поліпропіленових планшетах з V-подібним дном (Greiner кат. № 781280). Проміжне 3-кратне розведення сполуки одержували шляхом змішування 1 мл кожної концентрації серійного розведення сполуки з 32,3 мл буфера TR-FRET Coregulator Buffer E (Life Technologies PV4540). 2 мл 3-кратного проміжного розведення сполуки переносили в 1536-лунковий планшет (Aurora Biotechnologies MaKO 1536 Black Plate, № 00028905) з використанням Biomek FX. Диспенсор Bioraptr Dispenser® (Beckman Coulter) застосовували для внесення: 2 мл на лунку "3-кратного розчину ERa": 22 нМ ERa (людський рецептор естрогенів альфа, GST-мічений ліганд-зв'язуючий домен ESR1, що охоплює залишки S282-V595, або послідовність дикої типу, або яка містить мутації: Y537S або D538G) в буфері TR-FRET Coregulator Buffer E, що містить 7,5 мМ дитіотреїтолу (DTT); і 2 мл 3-кратної аналізованої суміші (750 нМ флуоресцеїн - PGC1a пептидна послідовність, Life Technologies PV4421), 12 нМ естрадіол, 15 нМ Tb-мічене анти-GST-антитіло в буфері TR-FRET Coregulator Buffer E (з 7,5 мМ DTT). У контрольні лунки "без рецептора" вносили буфер без білка GST-ERa. Планшети центрифугували зі швидкістю 1800 об/хв протягом 20 секунд в центрифугі для V-планшетів, і потім планшети покривали та інкубували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Вимірювання проводили за допомогою рідера Perkin Elmer EnVision Fluorescence Reader з використанням налаштувань TR-FRET (верхнє дзеркало: Perkin Elmer Lance/DELTA Dual emission (PE № 2100-4160); фільтр збудження: Perkin Elmer UV (TFR) 340 нм (PE № 2100-5010); фільтр емісії: Chroma 495 нм/10 нм і 520 нм/25 нм (Chroma № PV003 фільтри для Lanthascreen, діаметр 25 мм для EnVision); світло збудження: 100 %; затримка: 100 мкс, час вікна: 200; число послідовних вікон: 1, час між спалахами 2000 мкс; число спалахів: 100; число спалахів (2-й детектор): 100. Значення процентного інгібування обчислювали щодо контролів без сполуки (тільки з ДМСО) і "контролів без ERa". Наближення кривої і розрахунки IC_{50} проводили з використанням програмного забезпечення Genedata Screener.

Приклад 905 Ефективність мишиного пухлинного ксенотрансплантата *in vivo*

Миші: Самки мишей з важким комбінованим імунodefіцитом (Fox Chase SCID®, CB-17/1crHsd, Харлан) або голі миші (Taconic Farms, Харлан) у віці від 8 до 9 тижнів і з масою тіла від 15,1 до 21,4 г в день 0 дослідження. Тварини без обмеження одержували воду (зворотний осмос, 1 ppm Cl) і корм NIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet®, що складається з 18,0 % сирого протеїну, 5,0 % сирого жиру і 5,0 % сирих волокон. Мишей поміщали в опромінені клітини для лабораторних тварин ALPHA-Dri® bed-o-cobs® Laboratory Animal Bedding в статичних мікроізоляторах з 12-годинним світловим циклом, температурою 21-22 °C (70-72 °F) і вологістю

40-60 %. КНР, зокрема, слідує рекомендаціям Керівництва по догляду та використанню лабораторних тварин щодо стримування, сільського господарства, хірургічних процедур, регулювання корму і рідини і ветеринарного догляду. Програма по догляду за тваринами та їх використанню в КНР акредитована Міжнародною асоціацією по атестації і акредитації змісту лабораторних тварин (AAALAC), яка забезпечує дотримання прийнятих стандартів по догляду та використанню лабораторних тварин.

Імплантація пухлини: ксенотрансплантати ініціювали раковими клітинами. Клітини культивували в середовищі RPMI 1 640 з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки, 2 мМ глутаміну, 100 Од/мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептомицину сульфату і 25 мкг/мл гентаміцину. Клітини збирали у фазі експоненціального зростання і ресуспендували в забуференому фосфатом фізіологічному розчині (PBS) в концентрації 5×10^6 або 10×10^6 клітин/мл залежно від часу подвоєння клітинної лінії. Пухлинні клітини імплантували підшкірно в правий бік, і зростання пухлини контролювали до тих пір, поки середній розмір не наближався до цільового діапазону від 100 до 150 мм³. Через двадцять один день після імплантації пухлини, позначений як день 0 дослідження, мишей розділяли на чотири групи, кожна з яких складалася з десяти мишей з окремими об'ємами пухлини в діапазоні від 75 до 172 мм³ і середніми об'єм пухлин в групі 120-121 мм³ (див. Додаток А). Об'єм розраховували за формулою:

Об'єм пухлини (мм³) = $(w^2 \times l) / 2$, де w - ширина, а l - довжина пухлини в мм. Вагу пухлини можна оцінити з припущенням, що 1 мг еквівалентний 1 мм³ об'єму пухлини.

Терапевтичні агенти: Сполуки-модулятори рецептора естрогенів і хіміотерапевтичні агенти, як правило, одержували з сухих порошків, які зберігаються при кімнатній температурі і захищених від світла. Дози лікарських препаратів готували щотижня в 0,5 % метилцелюлози: 0,2 % Tween 80 у деіонізованій воді ("носії") і зберігали при 4 °С. Носій (+) являв собою розчинник/буфер з етинілестрадіолом (етинілестрадіол, EE2) в дозі 0,1 мг/кг. Носій (-) являв собою розчинник/буфер без етинілестрадіолу. Дози сполук готували кожен раз в день введення дози шляхом розведення аліквоти стоку стерильним фізіологічним розчином (0,9 % NaCl). Всі дози збирали до складу таким чином, щоб доставляти зазначену дозу (мг/кг) в об'ємі 0,2 мл на 20 г маси тіла (10 мл/кг).

Введення: Всі дози масштабували за масою тіла окремих тварин і вводили зазначеним чином.

Кінцева точка: Об'єм пухлини вимірювали в 2 вимірах (довжина і ширина) з використанням вимірювача Ultra Cal IV (модель 54 10 111; Fred V. Fowler Company) наступним чином: обсяг пухлини (мм³) = (довжина × ширина²) × 0,5, і аналізували з використанням Excel версії 11.2 (Microsoft Corporation). Підхід до моделювання на основі лінійних змішаних ефектів (linear mixed effect, LME) використовували для аналізу повторного вимірювання об'ємів пухлин у одних і тих же тварин з плином часу ((Pinheiro J, et al. Nlme: linear and nonlinear mixed effects models. R package version 3.1 92. 2009 року; Tan N, et al. Clin. Cancer Res. 2011 року; 17 (6): 1394-1404). Цей підхід стосується як повторних вимірів, так і помірних відсівів через будь-яку смерть тварини, не пов'язаної з лікуванням, до закінчення дослідження. Кубічні регресивні сплайни використовуються для наближення нелінійного профілю до зміни з плином часу \log_2 об'єма пухлини на кожному рівні дози. Ці нелінійні профілі потім пов'язували з дозою всередині змішаної моделі. Інгібування росту пухлини в процентах від контролю з носієм (% TGI) розраховували як відсоток площі під наближеною кривою (AUC) для відповідної групи (з відповідною дозою) в день відносно носія за такою формулою: $\% \text{TGI} = 100 \times (1 - \text{AUC}_{\text{доза}} / \text{AUC}_{\text{нос}})$. При використанні цієї формули значення TGI, що дорівнює 100 %, вказує на зупинку росту пухлини, значення TGI більше 1 %, але менше 100 % вказує на затримку росту пухлини, а значення TGI понад 100 % вказує на регресію пухлини. Часткова відповідь (partial response, PR) для тварини визначається як регресія пухлини більше 50 %, але менше 100 % від початкового об'єму пухлини. Повну відповідь (complete response, CR) визначали як 100 % регресію пухлини (тобто невимірювану пухлину) в будь-який день дослідження.

Токсичність: Тварин зважували щодня протягом перших п'яти днів дослідження і два рази на тиждень після цього. Маса тіла тварин вимірювали за допомогою шкали Adventurer Pro® AV812 (Ohaus Corporation). Процентну зміну маси тіла розраховували в такий спосіб: $\text{зміна маси тіла (\%)} = (\text{маса на день} - \text{маса на день 0}) / \text{маса на день 0} \times 100$. Мишей часто обстежували на наявність явних ознак будь-яких несприятливих побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, і при виявленні записували клінічні прояви токсичності. Прийнятну токсичність визначали як середню втрату маси тіла (body weight, BW) в групі менше 20 % в ході дослідження і не більше ніж одну смерть, пов'язану з лікуванням (treatment-related, TR), у десяти тварин, які одержували лікування. Будь-режим дозування, який приводив до більшої токсичності, розглядали як дозу, що перевищує максимально стерпну (maximum tolerated dose, MTD). Смерть класифікували як TR, якщо вона

була обумовлена побічними ефектами лікування, що підтверджувалося клінічними ознаками та/або розкриттям, або також її могли класифікувати як TR, якщо вона виникала з невідомих причин протягом періоду введення дози або протягом 10 днів після введення останньої дози. Смерть класифікували як NTR, якщо не було доказів того, що смерть була пов'язана з побічними ефектами лікування.

Модель ксенотрансплантата раку молочної залози *in vivo*; (MCF-7, чутлива до тамоксифену): Гранули з тимчасовим вивільненням, що містять 0,72 мг 17- β -естрадіолу, підшкірно імплантували мишам nu/nu. Клітини MCF-7 вирощували в середовищі RPMI, що містить 10 % FBS, при 5 % CO₂, 37 °C. Трипсинізовані клітини поміщали в гранули і ресуспендували в 50 % RPMI (без сироватки) і 50 % Matrigel з щільністю 1×10^7 клітин/мл. Клітини MCF-7 підшкірно вводили (100 мкл/тварина) в правий бік через 2-3 дня після імплантації гранул. Об'єм пухлини (довжина \times ширина²/2) контролювали один раз на два тижні. Коли пухлини досягали середнього об'єму приблизно 200 мм³, тварин рандомізували і починали введення. Тваринам вводили носій або сполуку щодня протягом 4 тижнів. Об'єм пухлини і масу тіла контролювали раз на два тижні протягом всього дослідження.

Модель ксенотрансплантата раку молочної залози *in vivo*; (модель, резистентна до тамоксифену): мишам лінії nu/nu (з введеними гранулами 17- β -естрадіолу; 0,72 мг, 60-денне повільне вивільнення) з пухлинами MCF-7 (середній об'єм пухлини 200 мм³) вводили тамоксифен (цитрат) через шлунковий зонд. Об'єм пухлини (довжина \times ширина²/2) і масу тіла контролювали два рази на тиждень. Після значної протипухлинної відповіді, при якому об'єм пухлини залишався статичним, очевидне зростання пухлини спочатку спостерігалось приблизно через 100 днів лікування. Через 120 днів лікування підвищували дозу тамоксифену. Швидкозростаючі пухлини вважали резистентними до тамоксифену і відбирали для пасажу *in vivo* новим приймаючим тваринам. Фрагменти резистентних до тамоксифеном пухлин (приблизно 100 мм³ /тварина) підшкірно імплантували в правий бік самок мишей лінії nu/nu (з гранулами 17- β -естрадіолу (0,72 мг; 60-денне повільне вивільнення)). Пасеровані пухлини підтримували в умовах постійної селекції на тамоксифені, а об'єм пухлини (довжина \times ширина²/2) контролювали щотижня. Коли об'єм пухлини досягав приблизно 150-250 мм³, тварин рандомізували на групи (середній об'єм пухлини 200 мм³) і введення тамоксифену припиняли. Тваринам вводили носій або сполуку щодня протягом 4 тижнів. Об'єм пухлини і масу тіла контролювали два рази на тиждень протягом усього дослідження.

Приклад 906 Аналіз повної маси (у вологому стані) незрілої матки

Самкам незрілих щурів лінії CD-IGS (у віці 21 день після прибуття) вводили сполуки протягом трьох днів. Тваринам щодня вводили дози протягом трьох днів. У режимі антагоніста носій або аналізовану сполуку вводили перорально через шлунковий зонд, а потім через 15 хвилин перорально вводили етинілестрадіол в дозі 0,1 мг/кг. У режимі агоніста носій або аналізовану сполуку вводили перорально через шлунковий зонд. На четвертий день через 24 години після введення дози збирали плазму для фармакокінетичного аналізу. Відразу ж після збору плазми тварин піддавали евтаназії, а матку витягували і зважували.

Матки і яєчники від двох тварин з кожної групи фіксували в 10 % нейтральному забуференому формаліні і заливали парафіном, робили зрізи і фарбували гематоксиліном-еозином (SDPath). Пофарбовані тканини аналізував сертифікований патологоанатом. Матки і яєчники від чотирьох тварин з кожної групи заморожували в рідкому азоті для транскрипційного аналізу, досліджуючи вибраний набір генів, модульованих рецептором естрогену.

Мишам вводили сполуки формули I (1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-((1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл)окси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол 101 і (1R, 3R)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)етокси)феніл)-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-3-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол 102, тамоксифен, фульвестрант, AZD9496 (WO 2014/191726, приклад 1, сторінка 74, US 9155727) і два контролю: носій і носій плюс етинілестрадіол (EE). Всі сполуки вводили перорально, QDx3. Розраховували співвідношення повної маси матки (Uterine Wet Weight, UWW) до маси тіла. Середню висоту ендометрія в поперечних зрізах матки вимірювали шляхом гістології. Висоту клітин ендометрія вимірювали від базальної мембрани до апікальної (просвітної) поверхні з використанням слайд-проектора зі збільшенням 20X. Областей з косим зрізом уникали. В аналізі UWW в режимі агоніста сполуки 101 і 102 формули I є антагоністами, в той час як AZ49496 є частковим агоністом.

Приклад 907 10-денний аналіз повної маси маток дорослих щурів

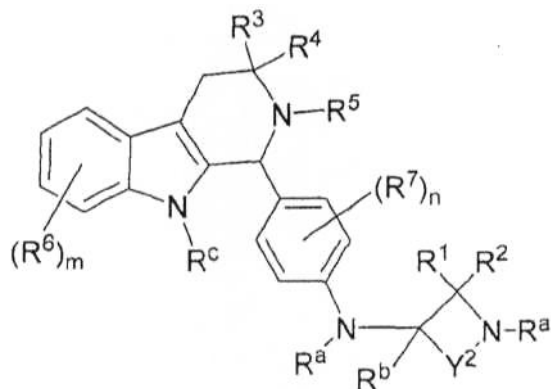
Самок щурів лінії CD-IGS (у віці 69 днів, Charles River Laboratories) набували і поділяли на групи. Група 1 піддавалася оваріектомії у постачальника (Charles River Laboratories) у віці 60 днів, і дослідження починали через 2 тижні після операції, в той час як групи 2-8 залишалися

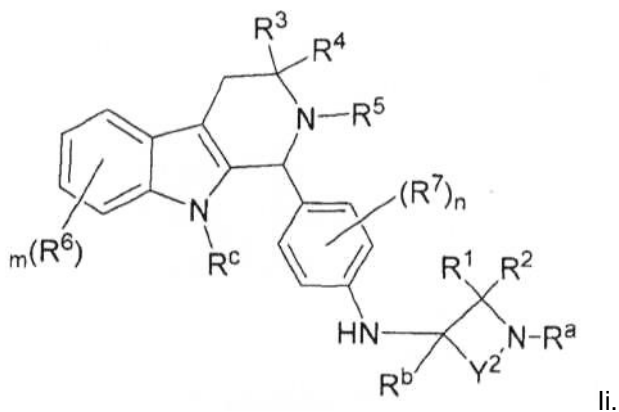
інтактними. Носій або аналізовану сполуку вводили перорально протягом 10 днів. Через дві години після введення 10-ї і останньої дози проводили серцеві проколи і збирали сироватку крові для аналізу фармакокінетики і естрадіолу. Негайно після збору сироватки тварин піддавали евтаназії, матку і яєчники витягували і зважували.

Хоча викладений вище винахід був описаний з деякими деталями для ілюстрації і прикладу з метою ясності розуміння, дані опису і приклади не слід розглядати як обмеження об'єму винаходу. Розкриття всієї патентної та наукової літератури, цитованої в даному документі, явно включено у всій повноті за допомогою посилання.

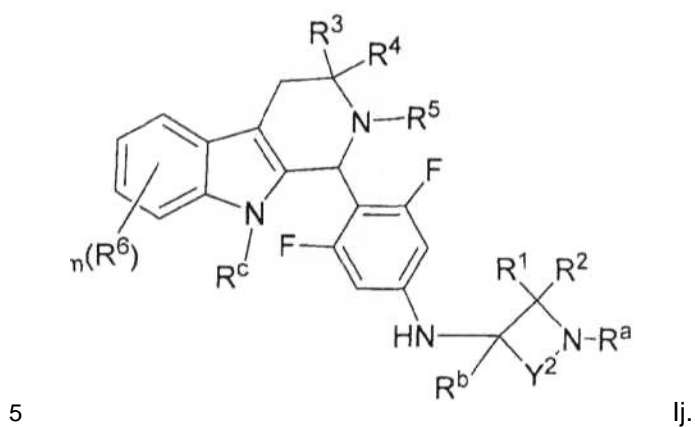
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, яка має формулу Іh:

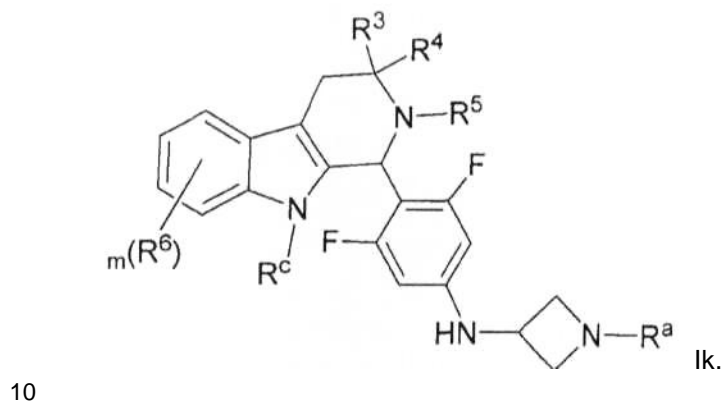




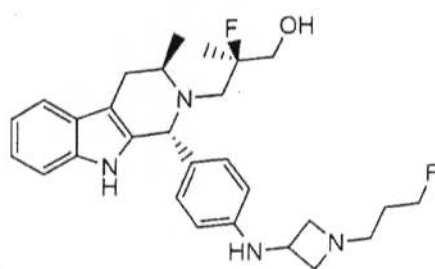
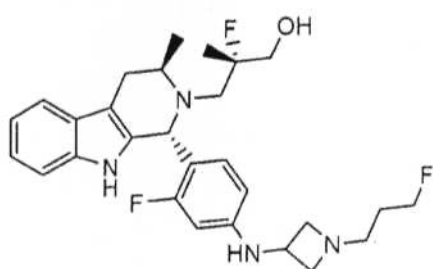
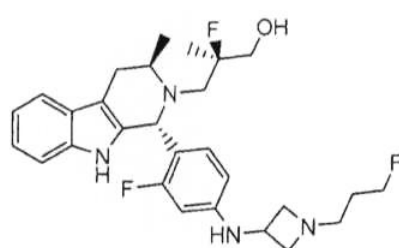
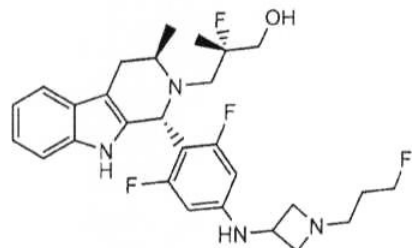
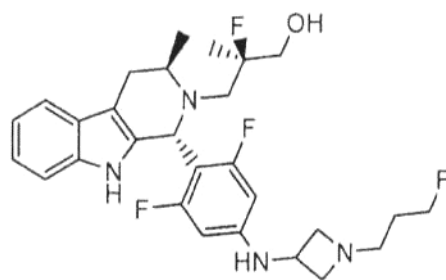
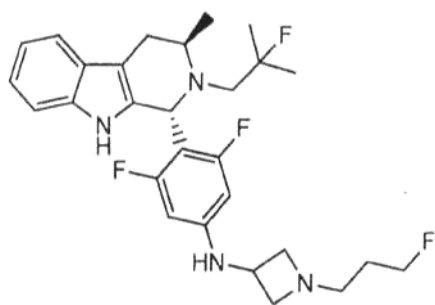
3. Сполука за п. 1, яка має формулу Ij:



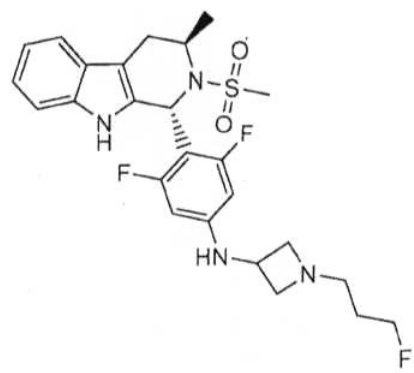
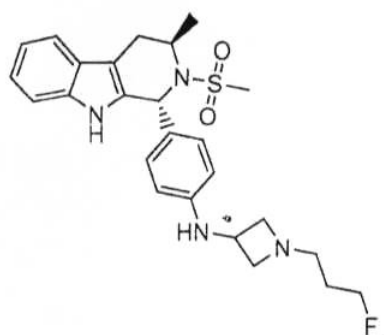
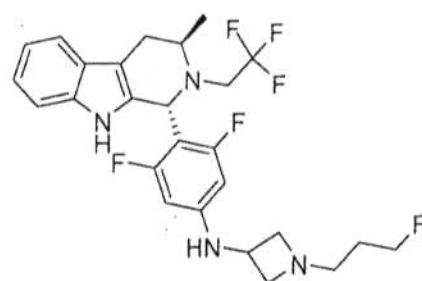
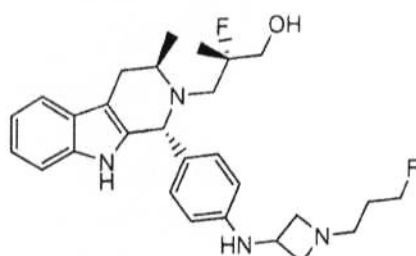
4. Сполука за п. 1, яка має формулу Ik:



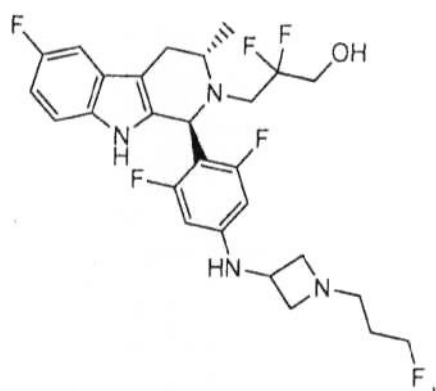
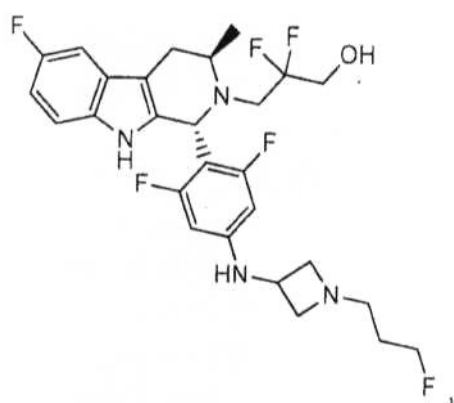
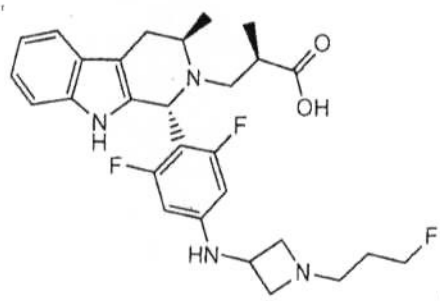
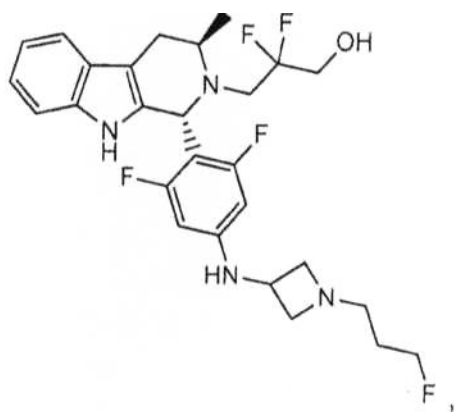
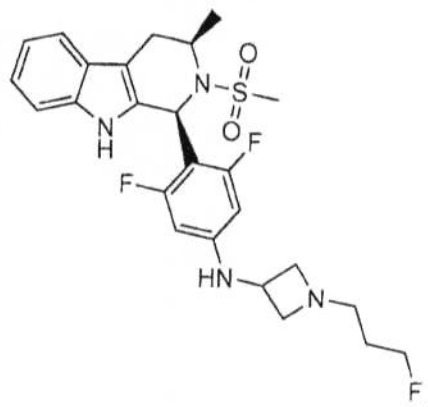
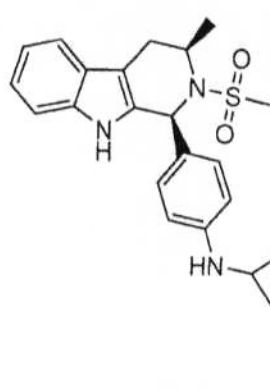
5. Сполука за п. 1, де R^7 являє собою F.
6. Сполука за п. 1, де R^1 і R^2 являють собою H.
7. Сполука за п. 1, де R^3 являє собою H, а R^4 являє собою $-CH_3$.
8. Сполука за п. 1, де R^5 являє собою C_1 - C_6 фторалкіл.
9. Сполука за п. 1, де m дорівнює 0.
10. Сполука за п. 1, яка має формули:



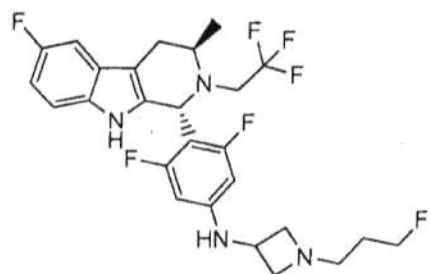
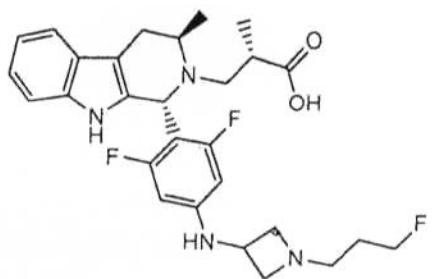
5

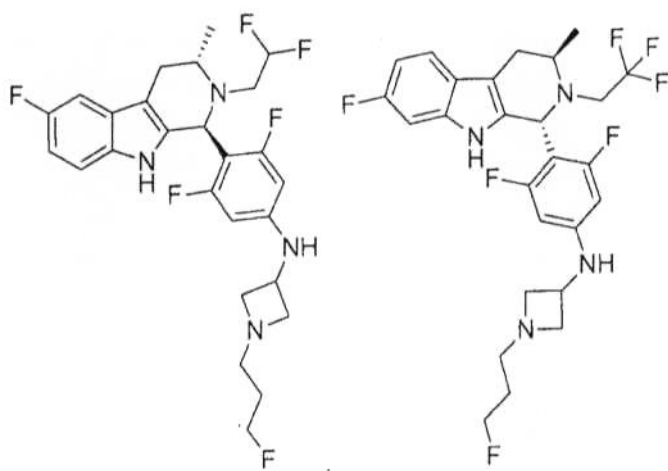
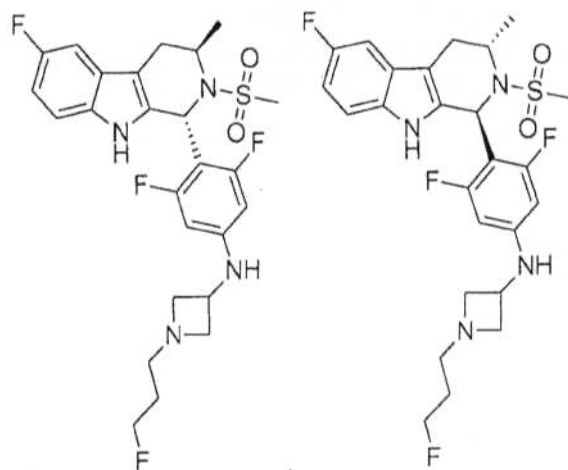
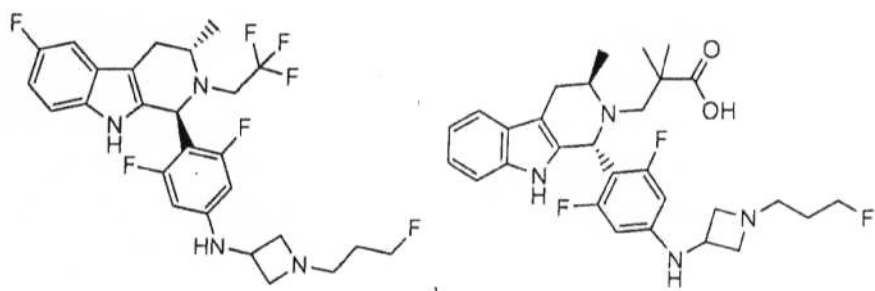


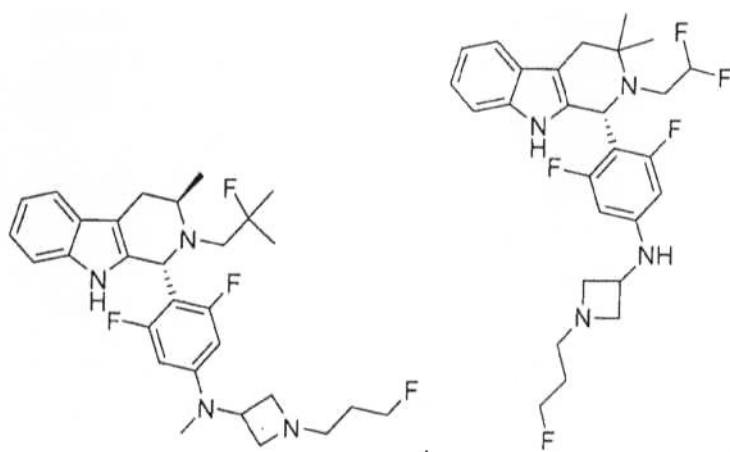
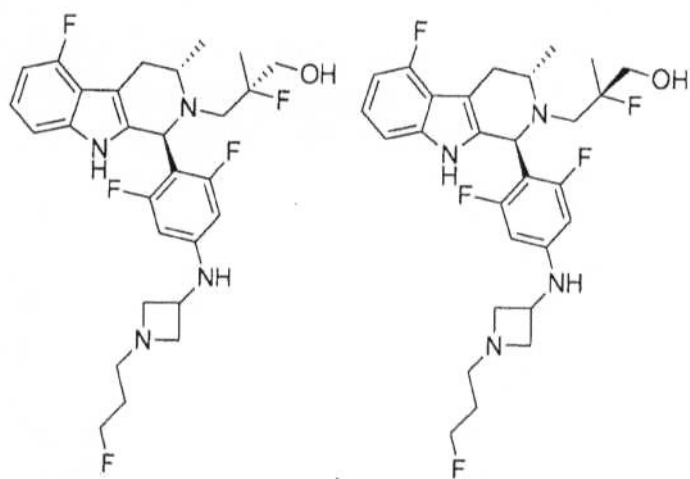
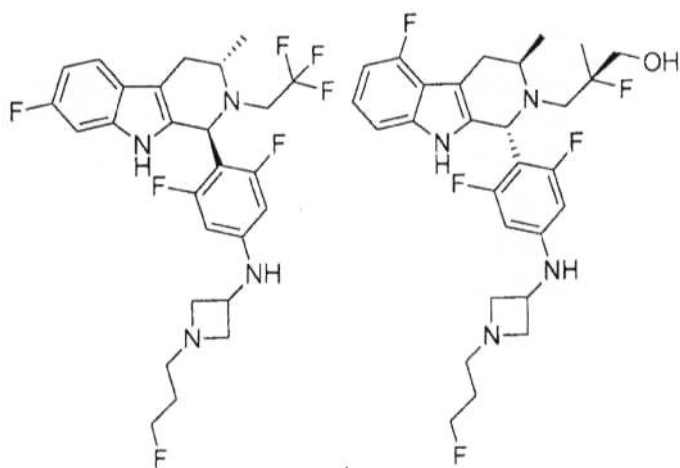
10

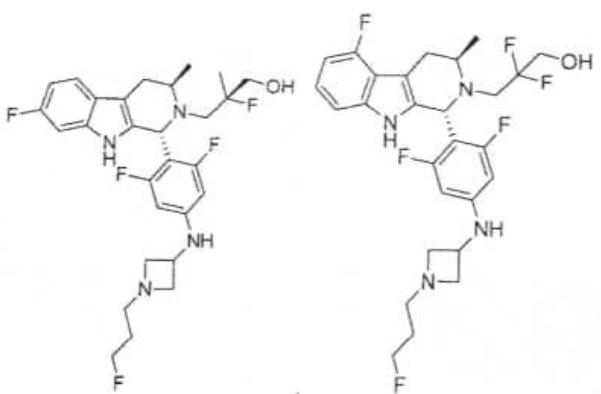
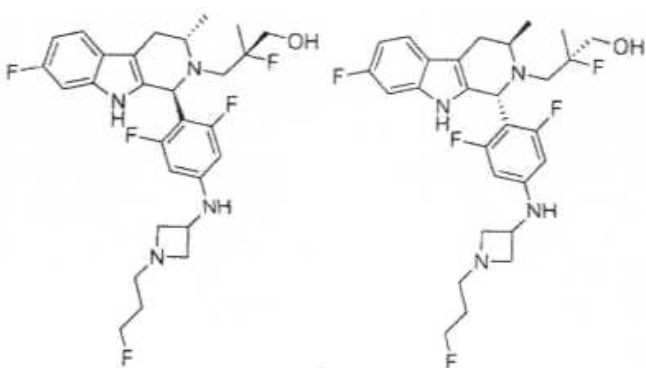
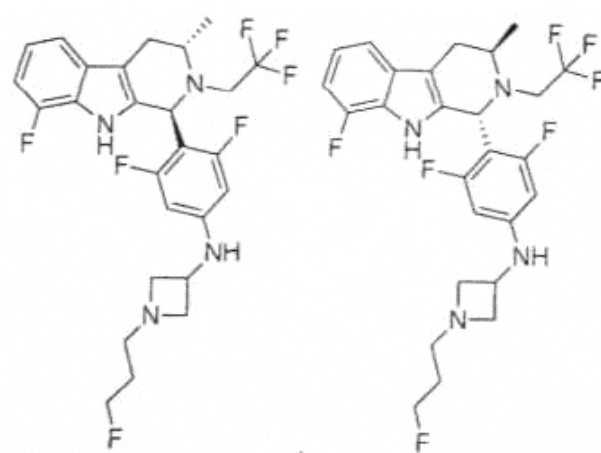
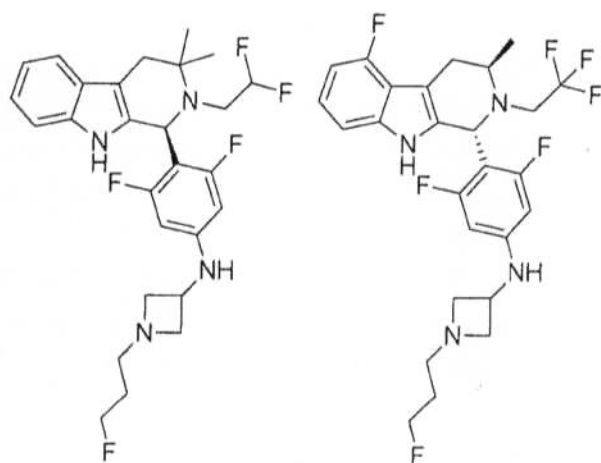


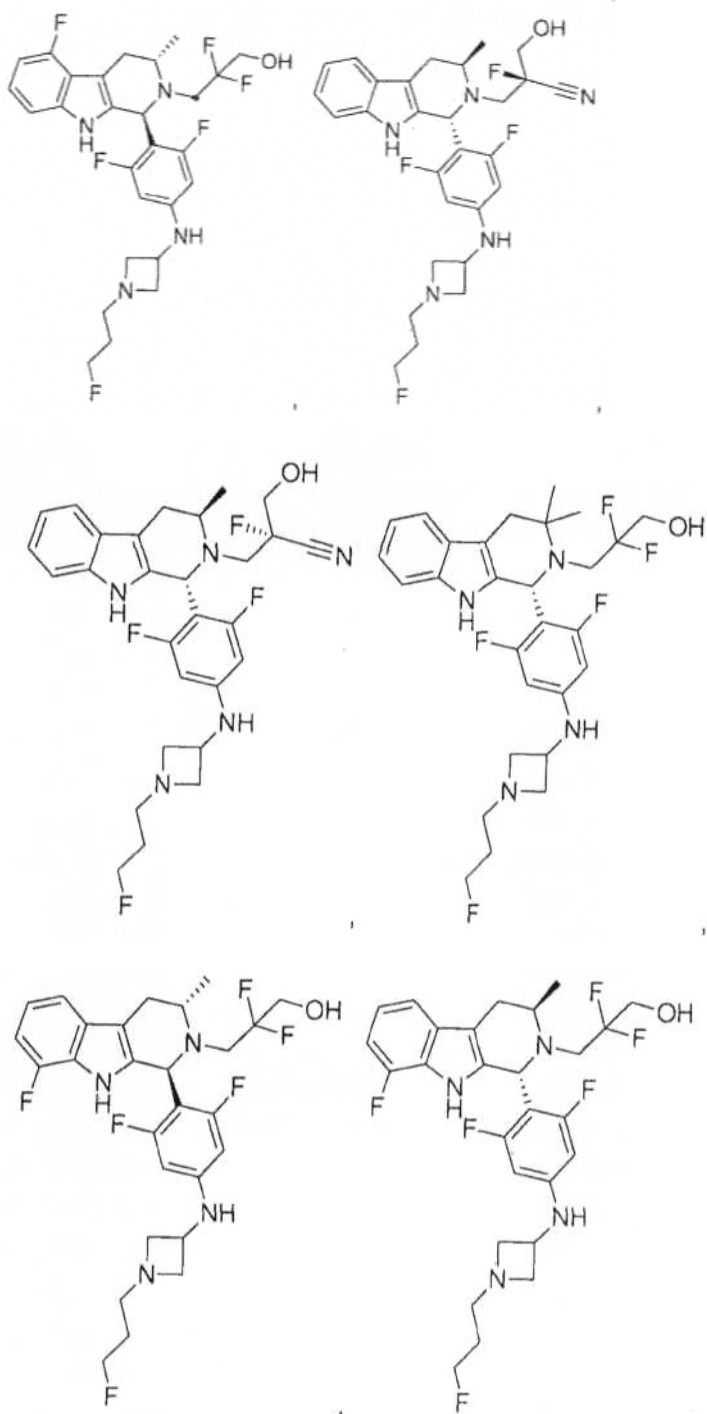
5

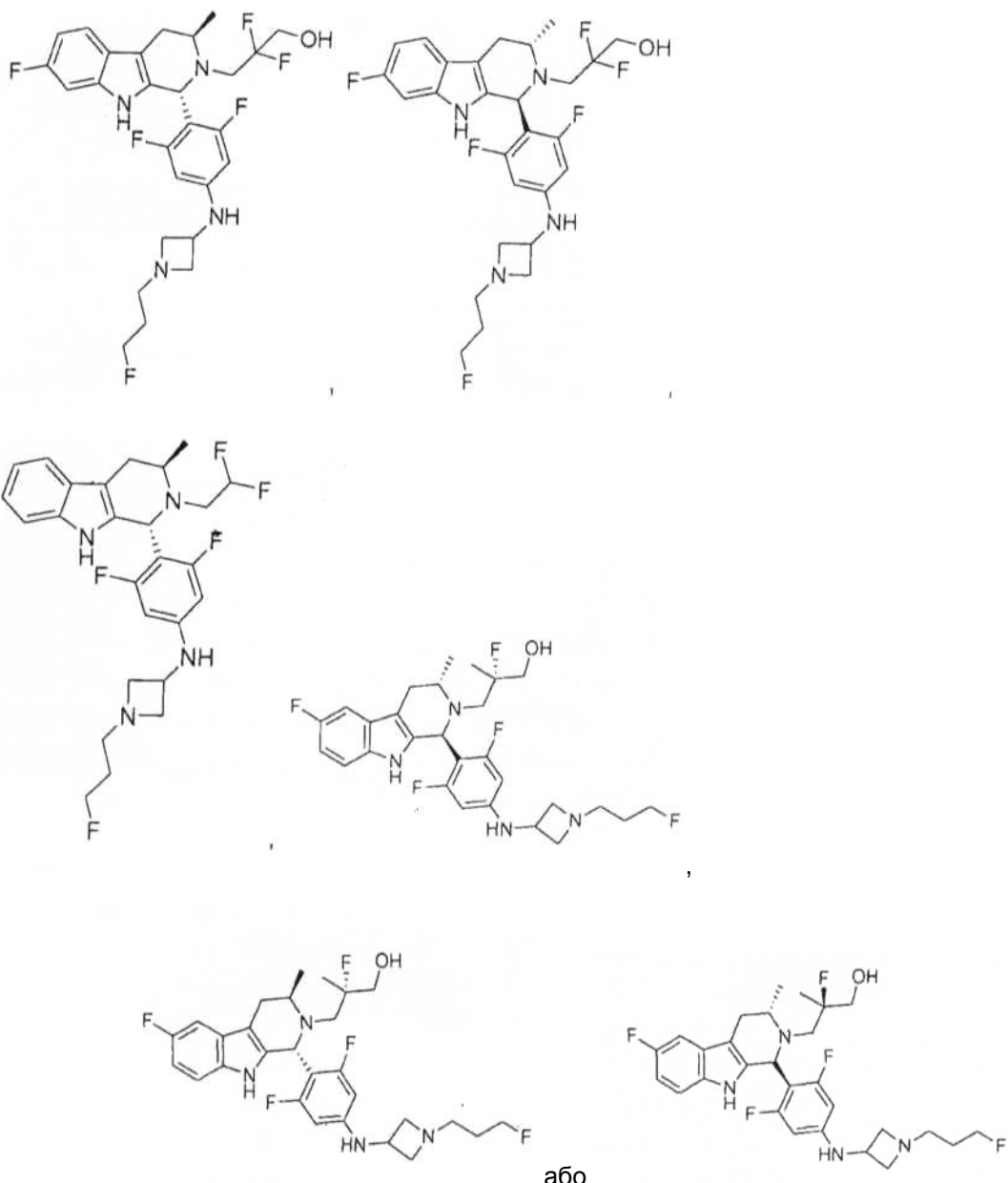












або їх фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука 3-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]аміно]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2,2-дифторпропан-1-ол або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука 3-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]аміно]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2,2-дифторпропан-1-ол.

13. Фармацевтично прийнятна сіль сполуки 3-[(1R,3R)-1-[2,6-дифтор-4-[[1-(3-фторпропіл)азетидин-3-іл]аміно]феніл]-3-метил-1,3,4,9-тетрагідропіrido[3,4-b]індол-2-іл]-2,2-дифторпропан-1-ол.

14. Сполука 3-((1R,3R)-1-(2,6-дифтор-4-(1-(3-(фторпропіл)азетидин-3-іл)аміно)феніл)-6-фтор-3-метил-1,3,4,9-тетрагідро-2H-піrido[3,4-b]індол-2-іл)-2,2-дифторпропан-1-ол або її фармацевтично прийнятна сіль.

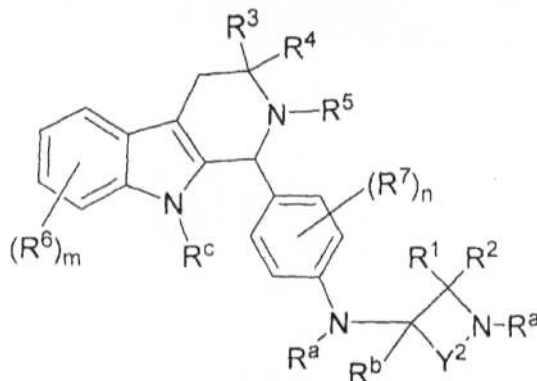
15. Сполука N-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол-1-іл)феніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін або її фармацевтично прийнятна сіль.

16. Сполука N-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-7-фтор-3-метил-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол-1-іл)феніл)-1-(3-фторпропіл)азетидин-3-амін або її фармацевтично прийнятна сіль.

17. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-16 і щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

18. Фармацевтична композиція за п. 17, яка додатково містить додатковий терапевтичний агент.

19. Спосіб лікування раку молочної залози, раку легенів, раку яєчників, раку ендометрія, раку передміхурової залози або раку матки у пацієнта, який має зазначений рак, причому спосіб включає введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (Ih) або її стереоізомера, таутомера або її фармацевтично прийнятної солі:



(Ih),

де

Y^2 являє собою $-(CH_2)-$;

R^a незалежно вибраний з групи, що складається з: H, C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_8 алкенілу, пропаргілу, C_3 - C_6 циклоалкілу і C_3 - C_6 гетероциклілу, кожний з яких, можливо, заміщений одною або більше ніж

одною групою, незалежно вибраною серед F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 і SO_2CH_3 ;

R^b незалежно вибраний з групи, що складається з: H, $-O(C_1-C_3$ алкілу), C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_8 алкенілу і пропаргілу, кожний з яких, можливо, заміщений одною або більше ніж одною групою, незалежно вибраною серед F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, OH, OCH_3 і SO_2CH_3 ;

R^c являє собою H;

R^1 , R^2 , R^3 і R^4 незалежно вибрані з групи, що складається з: H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CN$, $-C(CH_3)_2CN$, і $-CH_2CN$;

R^5 вибраний з групи, що складається з: C_1 - C_9 алкілу, C_3 - C_9 циклоалкілу, C_3 - C_9 гетероциклу, C_6 - C_9 арила, C_6 - C_9 гетероарила, $-(C_1-C_6$ алкілдііл)-(C_3 - C_9 циклоалкілу), $-(C_1-C_6$ алкілдііл)-(C_3 - C_9 гетероциклу), $C(O)NR^a$, SO_2R^a і SO_2NR^a , кожний з яких, можливо, заміщений одним або більше ніж одним з галогену, CN, OR^a , $N(R^a)_2$, C_1 - C_9 алкілу, C_3 - C_9 циклоалкілу, C_3 - C_9 гетероциклу, C_6 - C_9 арила, C_6 - C_9 гетероарила, $C(O)R^b$, $C(O)NR^a$, SO_2R^a і SO_2NR^a ;

R^6 незалежно являє собою F або Cl;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

R^7 незалежно являє собою галоген; і

n дорівнює 0, 1 або 2.

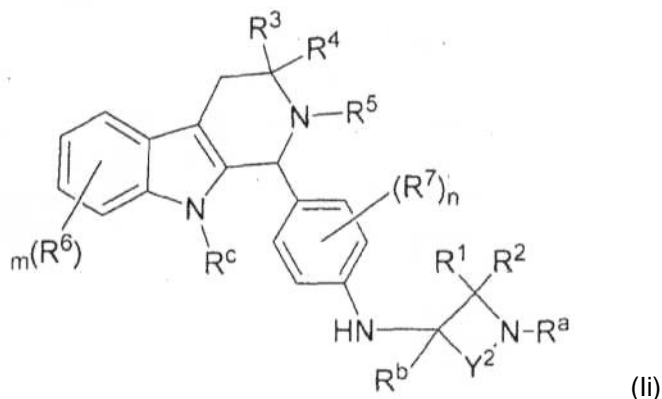
20. Спосіб за п. 19, де зазначений рак являє собою рак молочної залози.

21. Спосіб за п. 20, де рак молочної залози являє собою гормоностійкий рак молочної залози.

22. Спосіб за п. 19, який додатково включає введення пацієнту додаткового терапевтичного агента, вибраного з групи, що складається з протизапального агента, імуномодуючого агента, хіміотерапевтичного агента, підсилювача апоптозу, нейротропного фактора, агента для лікування серцево-судинного захворювання, агента для лікування захворювання печінки, протівірусного агента, агента для лікування захворювань крові, агента для лікування діабету, а також агента для лікування імунодефіцитних порушень або їх комбінації.

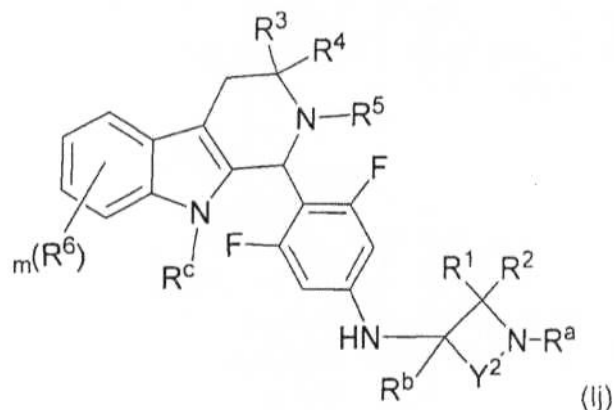
23. Спосіб за п. 19, за яким сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль вводять в комбінації з терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з паклітакселу, анастрозолу, екземестану, циклофосфаміду, епірубіцину, фульвестранту, летрозолу, гемцитабіну, трастузумабу, трастузумабу емтанзину, пегфілграстиму, філграстиму, тамоксифену, доцетакселу, тореміфену, вінорелбіну, капецитабіну та іксабепілону або їх комбінації.

24. Спосіб за п. 19, за яким сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль вводять в комбінації з інгібітором CDK 4/6.
25. Спосіб за п. 24, де інгібітор CDK 4/6 вибраний з групи, що складається з палбоциклібу, рибоциклібу і LY283519 або їх фармацевтично прийнятної солі.
- 5 26. Спосіб за п. 25, за яким сполуку вводять у комбінації з палбоциклібом.
27. Спосіб за п. 19, за яким сполуку вводять у поєднанні з кобіметинібом або іпатасертибом.
28. Спосіб за п. 19, за яким пацієнта щонайменше один раз лікували гормоноблокуючою терапією, хіміотерапевтичним засобом, променевою терапією, моноклональним антитілом або їх комбінацією.
- 10 29. Спосіб за п. 19, за яким пацієнта попередньо лікували щонайменше одним з: хіміотерапії та променевої терапії.
30. Спосіб за п. 28 або 29, за яким сполуку вводять у поєднанні з гормоноблокуючою терапією, хіміотерапевтичним агентом, променевою терапією, моноклональним антитілом або їх комбінацією.
- 15 31. Спосіб за п. 30, який **відрізняється** тим, що хіміотерапевтичний агент включає терапевтичне антитіло, вибране із групи, що складається з алемтузумабу, бевацизумабу, цетуксимабу, панітумабу, ритуксимабу, пертузумабу, трастузумабу, емансину трастузумабу та тозитумабу або їх комбінації.
32. Спосіб за п. 30, який **відрізняється** тим, що хіміотерапевтичний агент включає терапевтичне антитіло, вибране із групи, що складається з бевацизумабу, ритуксимабу, пертузумабу, трастузумабу та емансину трастузумабу або їх комбінації.
- 20 33. Спосіб за п. 30, який **відрізняється** тим, що хіміотерапевтичний агент включає один або більше: (i) антиестрогенів; (ii) селективних модуляторів рецепторів естрогену; (iii) селективних деградаторів рецепторів естрогену або (iv) антиандрогенів, або їх фармацевтично прийнятну сіль.
- 25 34. Спосіб за п. 33, який **відрізняється** тим, що селективний модулятор рецепторів естрогену включає тамоксифен, ралоксифен, дролоксифен, 4-гідрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, онапристон або цитрат тореміфіну.
35. Спосіб за п. 30, який **відрізняється** тим, що хіміотерапевтичний агент включає інгібітор ароматази, що включає 4(5)-імідазоли, аміноглутетимід, мегестролу ацетат, екземестан, форместан, фадрозол, ворозол, летрозол або анастрозол.
- 30 36. Спосіб за п. 28 або 29, за яким сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль вводять у поєднанні з інгібітором CDK 4/6.
37. Спосіб за п. 36, який **відрізняється** тим, що інгібітор CDK 4/6 вибраний із групи, що складається з палбоциклібу, рибоциклібу та LY283519, або їх фармацевтично прийнятної солі.
- 35 38. Спосіб за п. 37, за яким сполуку вводять у поєднанні з палбоциклібом.
39. Спосіб за п. 37, за яким сполуку вводять у поєднанні з рибоциклібом.
40. Спосіб за п. 19, де рак являє собою метастатичний рак молочної залози, позитивний за гормональним рецептором,
- 40 41. Спосіб за п. 19, де рак являє собою гормонозалежний рак молочної залози.
42. Спосіб за п. 19, за яким сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль вводять до проведення операції пацієнту.
43. Спосіб за п. 19, за яким сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль вводять після проведення операції пацієнту.
- 45 44. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що пацієнт піддається хіміотерапії.
45. Спосіб за п. 19, де сполука включає сполуку Формули ІІ



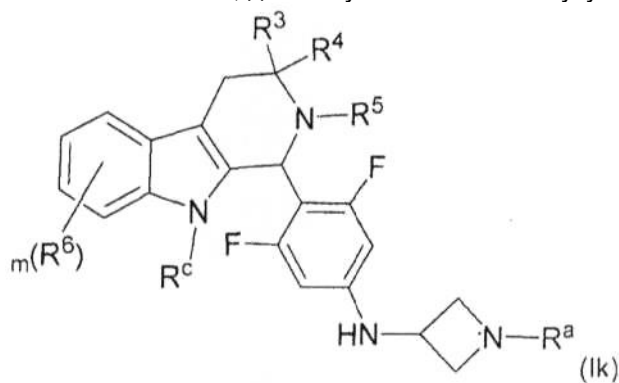
або її фармацевтично прийнятну сіль.

46. Спосіб за п. 19, де сполука включає сполуку Формули Іj



або її фармацевтично прийнятну сіль.

47. Спосіб за п. 19, де сполука включає сполуку Формули Іk



або її фармацевтично прийнятну сіль.

48. Спосіб за п. 19, де R⁷ являє собою F.

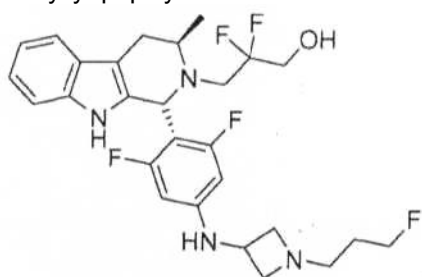
49. Спосіб за п. 19, де R¹ і R² являють собою H.

50. Спосіб за п. 19, де R³ являє собою H, а R⁴ являє собою -CH₃.

51. Спосіб за п. 19, де R⁵ являє собою C₁-C₆фторалкіл.

52. Спосіб за п. 19, де m дорівнює 0.

53. Спосіб лікування раку молочної залози, раку легенів, раку яєчників, раку ендометрія, раку передміхурової залози або рака матки, причому спосіб включає введення пацієнту, що має рак, сполуку формули:

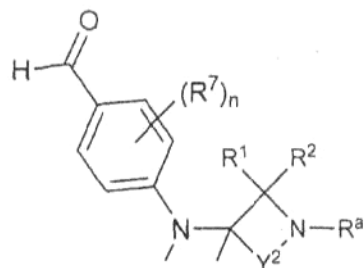
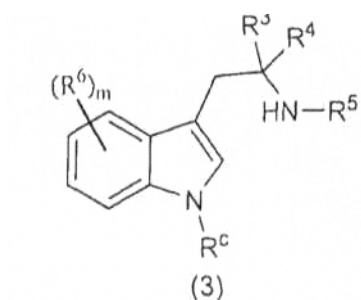


або її фармацевтично прийнятну сіль.

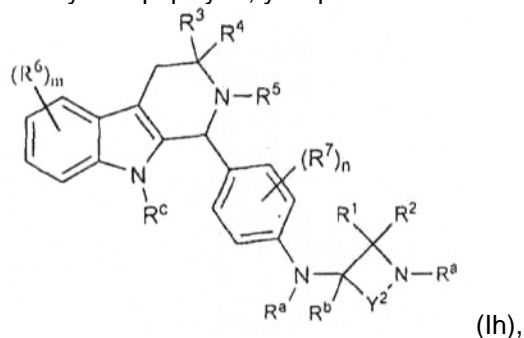
54. Набір для лікування раку молочної залози, раку легенів, раку яєчників, раку ендометрія, раку передміхурової залози або рака матки, причому набір включає:

- a) фармацевтичну композицію за п. 17; і
- b) інструкції із застосування.

55. Спосіб одержання сполуки формули (Ih) за п. 1 або її стереоізомера, таутомера або її фармацевтично прийнятної солі, при цьому спосіб включає: циклізування сполуки формули (3)

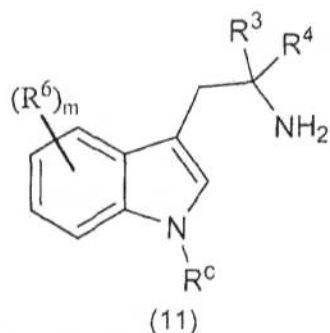


із сполукою формули, утворюючи тим самим сполуку формули (Ih):



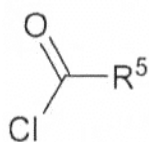
5 де зазначені радикали мають значення, як вказано у п. 1.

56. Спосіб за п. 55, за яким сполуку формули (3) одержують шляхом взаємодії сполуки формули (11):

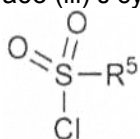


(i) з $X-R^5$, де X являє собою I, Br або -OTf;

10 (ii) з ацилхлоридом, що має формулу:



або (iii) з сульфонілхлоридом, що має формулу

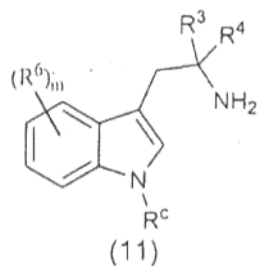


або (iv) шляхом відновного амінування альдегідом або кетоном, де зазначені радикали мають значення, як вказано у п. 1.

57. Спосіб одержання сполуки формули (Ih) за п. 1, причому спосіб включає:

(a) взаємодію сполуки формули (11):

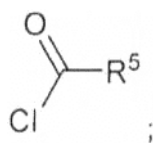
5



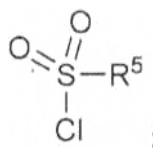
(i) із сполукою формули X-R⁵, де X являє собою I, Br або - OTf;

(ii) з ацилхлоридом, що має формулу:

10

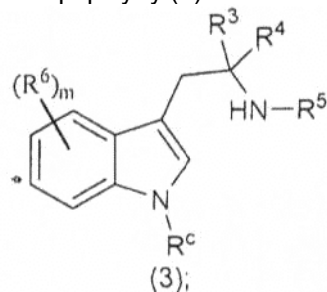


або (iii) з сульфонілхлоридом, що має формулу:

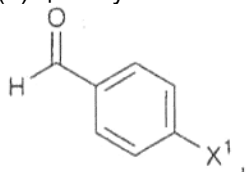


15

або (iv) шляхом відновного амінування альдегідом або кетоном, для одержання сполуки, яка має формулу (3):

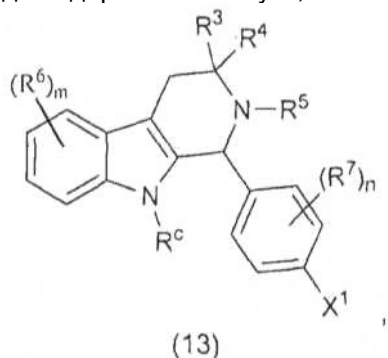


(b) циклізування сполуки формули (3) із сполукою формули:



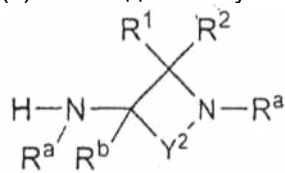
20

для одержання сполуки, яка має формулу (13):



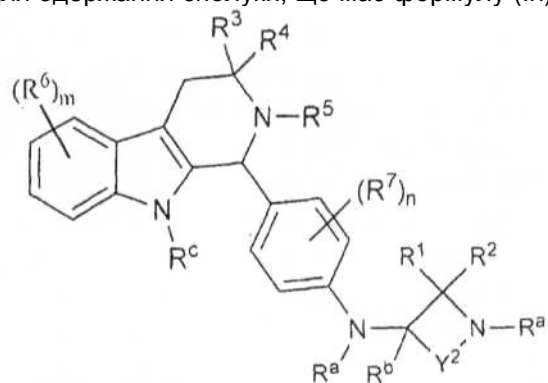
де X^1 являє собою I або Br; i

(с) взаємодію сполуки формули (13) із сполукою, що має формулу:



5

для одержання сполуки, що має формулу (Ih):



(Ih),

де зазначені радикали мають значення, як вказано у п. 1.