

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034931**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.08

(21) Номер заявки
201892207

(22) Дата подачи заявки
2015.10.23

(51) Int. Cl. *C07D 403/12* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ИНДОЛКАРБОКСАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 62/068,225

(32) 2014.10.24

(33) US

(43) 2019.02.28

(62) 201790740; 2015.10.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

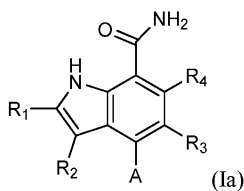
(72) Изобретатель:
**Ахмад Салим, Тино Джозеф А.,
Мэйкор Джон Е., Теббен Эндрю
Дж., Гонг Хуа, Лю Цзюньцзе, Батт**

Дуглас Г., Нгу Хехьонг, Ваттерсон
Скотт Хантер, Гуо Вейвей, Бодуан
Бертран Мира (US)

(74) Представитель:
**Глухарёва А.О., Лыу Т.Н., Угрюмов
В.М., Дементьев В.Н., Строкова О.В.,
Христофоров А.А., Гизатуллина Е.М.
(RU)**

(56) WO-A1-2013157022
WO-A1-2008144253
WO-A1-2014210255

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (Ia)



или их фармацевтически приемлемым солям, где R₁, R₂, R₃, R₄ и A определены в формуле изобретения. Такие соединения являются ингибиторами тирозинкиназы Брутона (Btk). Соединения и фармацевтические композиции, содержащие их, применимы для лечения аутоиммунных или хронических воспалительных заболеваний.

B1**034931****034931****B1**

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с заявкой на выдачу патента США с серийным номером 62/068225, поданной 24 октября 2014 г., которая включена в настоящий документ во всей своей полноте.

Описание

Настоящее изобретение в целом относится к индолкарбоксамидным соединениям, применимым в качестве ингибиторов киназы, в том числе модуляции тирозинкиназы Брутона (Btk) и других киназ семейства Тес, таких как Itk. В настоящем документе представлены индолкарбоксамидные соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения. Настоящее изобретение, кроме того, относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение в соответствии с настоящим изобретением, которые применимы для лечения состояний, связанных с модуляцией киназы, а также к способам ингибирования активности киназ, в том числе Btk и других киназ семейства Тес, таких как Itk, у млекопитающего.

Протеинкиназы, самое крупное семейство ферментов человека, охватывает более 500 белков. Btk является представителем семейства Тес тирозинкиназ, а также является регулятором раннего развития В-клеток, а также активации, передачи сигнала и выживания зрелых В-клеток.

В-клеточная передача сигнала через В-клеточный рецептор (BCR) приводит к широкому диапазону биологических результатов, которые, в свою очередь, зависят от стадии развития В-клеток. Абсолютная величина и длительность сигналов BCR должны точно регулироваться. Аберрантная опосредованная BCR передача сигнала может вызывать дисрегулируемую В-клеточную активацию и/или образование патогенных аутоантител, что приводит к многочисленным аутоиммунным и/или воспалительным заболеваниям. Мутация Btk у людей приводит к сцепленной с X-хромосомой агаммаглобулинемии (XLA). Это заболевание ассоциируется с нарушенным созреванием В-клеток, пониженным продуцированием иммуноглобулина, нарушенными независимыми от Т-клеток иммунными ответами и заметным ослаблением постоянного кальциевого сигнала при стимуляции BCR.

Доказательство роли Btk в аллергических нарушениях, и/или аутоиммунном заболевании, и/или воспалительном заболевании получено на моделях с использованием Btk-недостаточных мышей. Например, в стандартных предклинических моделях на мышах системной красной волчанки (SLE) показано, что недостаточность Btk приводит к заметному ослаблению развития заболевания. Более того, Btk-недостаточные мыши могут быть также устойчивыми к развитию индуцированного коллагеном артрита и могут быть менее чувствительными к артриту, вызываемому *Staphylococcus*.

Масса доказательств подтверждает роль В-клеток и гуморальной иммунной системы в патогенезе аутоиммунных и/или воспалительных заболеваний. Терапевтические средства на белковой основе, такие как ритуксимаб, разработанные для истощения В-клеток, представляют важный подход к лечению ряда аутоиммунных и/или воспалительных заболеваний. Вследствие роли Btk в активации В-клеток ингибиторы Btk могут быть применимы в качестве ингибиторов опосредованной В-клетками патогенной активности (такой как продуцирование аутоантител).

Btk экспрессируется также в мастоцитах и моноцитах и, как показано, важна для функции данных клеток. Например, недостаточность Btk у мышей связана с нарушенной опосредованной IgE активацией мастоцитов (заметным снижением высвобождения TNF-альфа и других воспалительных цитокинов), а недостаточность Btk у людей связана со значительно пониженным продуцированием TNF-альфа активированными моноцитами.

Таким образом, ингибирование активности Btk можно использовать для лечения аллергических нарушений, и/или аутоиммунных, и/или воспалительных заболеваний, в том числе без ограничения SLE, ревматоидного артрита, множественных васкулитов, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), миастении гравис, аллергического ринита, множественного склероза (MS), отторжения трансплантата, сахарного диабета I типа, мембранозного нефрита, воспалительного заболевания кишечника, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного тиреоидита, болезней холодовой и тепловой агглютинации, синдрома Эванса, гемолитического уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры (HUS/TTP), саркоидоза, синдрома Шегрена, периферических невропатий (например, синдрома Гийена-Барре), обыкновенной пузырчатки и астмы.

Кроме того, сообщалось о том, что Btk играет роль в контроле выживания В-клеток при некоторых В-клеточных злокачественных опухолях. Например, показано, что Btk важна для выживания BCR-Abl-положительных клеток В-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Таким образом, ингибирование активности Btk может быть применимо для лечения В-клеточных лимфомы и лейкоза.

Принимая во внимание многочисленные состояния, при которых, как предполагается, будет полезным лечение, предусматривающее модуляцию протеинкиназ, становится очевидным, что новые соединения, способные модулировать протеинкиназы, такие как Btk, и способы применения этих соединений должны обеспечивать существенные терапевтические преимущества для широкого ряда больных.

В патентах США №№ 8084620 и 8685969 раскрываются трициклические карбоксамидные соединения, применимые в качестве ингибиторов киназы, в том числе модуляции Btk и других киназ семейства Тес.

Все еще сохраняется потребность в соединениях, применимых в качестве ингибиторов Btk. Заявители обнаружили эффективные соединения, которые обладают активностью ингибиторов Btk. Данные соединения предназначены для применения в качестве фармацевтических средств с желаемой стабильностью, биодоступностью, терапевтическим индексом и значениями токсичности, которые важны для данного применения.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к индолкарбоксамидным соединениям, в том числе к их фармацевтически приемлемым солям, которые являются ингибиторами Btk и могут быть использованы для лечения аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемых солей.

Настоящее изобретение также относится к применению указанных соединений для ингибирования активности Btk.

Настоящее изобретение также относится к применению указанных соединений формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемых солей для лечения аутоиммунных, и/или воспалительных заболеваний.

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть также использованы для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью Btk.

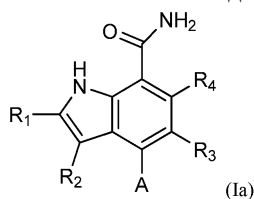
Настоящее изобретение раскрывает процессы и промежуточные соединения для получения соединений формулы (Ia) и их солей.

Соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль может быть использовано для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики связанных с Btk состояний, таких как аутоиммунные заболевания и воспалительные заболевания.

Соединения формулы (Ia) и композиции, содержащие соединения формулы (Ia), могут быть использованы в лечении, предупреждении или устранении различных связанных с Btk состояний. Фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, применимы в лечении, предупреждении или замедлении прогрессирования заболеваний или нарушений в ряде терапевтических областей, таких как аутоиммунные заболевания и воспалительные заболевания.

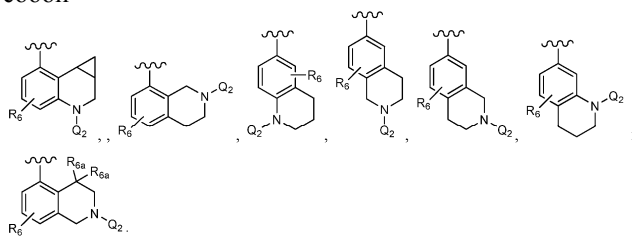
Подробное раскрытие настоящего изобретения

Первый аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемым солям,

где А представляет собой



R₁ представляет собой H, -CH₃, -CF₃ или фенил, возможно замещенный одним R₁₂;

R₁₂ представляет собой H, -CH₃, циклопропил или фенил, возможно замещенный одним R₁₂, при условии, что только один из R₁ и R₂ представляет собой фенил, возможно замещенный одним R₁₂ и дополнительно при условии, что по меньшей мере один из R₁ и R₂ представляет собой -CH₃;

R₃ представляет собой F или Cl;

R₄ представляет собой H, F, -OH, -O(C₁₋₂алкил), -OCH₂CH₂OCH₃, -O(CH₂)(фенил), -O(CH₂)(метоксифенил) или -OCH₂CH₂(морфолинил);

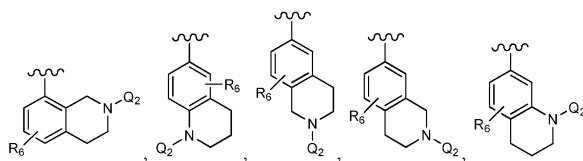
R₆ представляет собой H или F;

R_{6a} независимо представляет собой H или F;

Q₂ представляет собой -CN, -C(O)CH=CH₂, -S(O)₂CH=CH₂, -C(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂, -C(O)C≡CH, -C(O)C≡CCH₃, -C(O)C≡CCH₂CH₃, -C(O)C≡CCH₂CH₂CH₃, -C(O)C≡C(CH₃)₂OH, -C(O)C≡CSi(CH₃)₃, -C(O)C≡C(циклопропил) или -C(O)C≡C(фенил);

R₁₂ представляет собой F, Cl, -CN, -CF₃ или C₁₋₃алкокси.

Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (Ia) или его соль, где А представляет собой



и Q₂ представляет собой -CN, -C(O)CH=CH₂, -S(O)₂CH=CH₂, -C(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂, -C(O)C≡CH, -C(O)C≡CCH₃, -C(O)C≡CCH₂CH₃, -C(O)C≡CCH₂CH₂CH₃, -C(O)C≡C(CH₃)₂OH, -C(O)C≡CSi(CH₃)₃, -C(O)C≡C(циклопропил) или -C(O)C≡C(фенил). R₁₂ представляет собой F, Cl, -CN, -CF₃ или C₁₋₃алкокси.

Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (Ia) или его соль, где R₁ представляет собой H, -CF₃ или -CH₃ и R₂ представляет собой H или -CH₃, при условии, что один из R₁ и R₂ представляет собой -CH₃ или -CF₃, а другой из R₁ и R₂ представляет собой H; и R₃, R₄ и А определены или в первом аспекте, или во втором аспекте. В настоящее изобретение включены соединения, в которых R₁ представляет собой -CH₃ и R₂ представляет собой H. Также в настоящее изобретение включены соединения, в которых R₁ представляет собой H и R₂ представляет собой -CH₃.

Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (Ia) или его соль, где R₁ представляет собой -CH₃; R₂ представляет собой -CH₃ и R₃, R₄ и А определены или в первом аспекте, или во втором аспекте.

Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (Ia) или его соль, где R₁ представляет собой -CF₃; R₂ представляет собой -CH₃ и R₃, R₄ и А определены или в первом аспекте, или во втором аспекте.

Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (Ia) или его соль, где R₁ представляет собой -CH₃; R₂ представляет собой циклопропил и R₃, R₄ и А определены или в первом аспекте, или во втором аспекте.

Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (Ia) или его соль, где R₁ представляет собой 4-фторфенил; R₂ представляет собой -CH₃ и R₃, R₄ и А определены или в первом аспекте, или во втором аспекте.

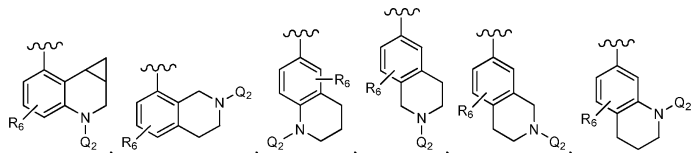
Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (Ia) или его соль, где R₁ представляет собой -CH₃; R₂ представляет собой 4-фторфенил и R₃, R₄ и А определены или в первом аспекте, или во втором аспекте.

Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (Ia) или его соль, где R₃ представляет собой F или Cl и R₁, R₂, R₄ и А определены или в первом аспекте, или во втором аспекте. В настоящее изобретение включены соединения, в которых R₃ представляет собой F. Также в настоящее изобретение включены соединения, в которых R₁ представляет собой H, -CH₃, -CF₃ или фенил, замещенный 1 R₁₂; и R₂ представляет собой H, -CH₃, циклопропил или фенил, замещенный 1 R₁₂; при условии, что ноль или один из R₁ и R₂ представляет собой фенил, замещенный 1 R₁₂, и дополнительно при условии, что по меньшей мере один из R₁ и R₂ представляет собой -CH₃.

Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (Ia) или его соль, где R₃ представляет собой F или Cl; и R₁, R₂, R₄ и А определены или в первом аспекте, или во втором аспекте. В настоящее изобретение включены соединения, в которых R₃ представляет собой F. Также в настоящее изобретение включены соединения, в которых R₁ представляет собой H, -CH₃, -CF₃ или фенил, замещенный 1 R₁₂; и R₂ представляет собой H, -CH₃, циклопропил или фенил, замещенный 1 R₁₂; при условии, что ноль или один из R₁ и R₂ представляет собой фенил, замещенный 1 R₁₂, и дополнительно при условии, что по меньшей мере один из R₁ и R₂ представляет собой -CH₃.

Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (Ia) или его соль, где R₄ представляет собой H, F, -OH, -O(C₁₋₂алкил), -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂(фенил), -OCH₂(метоксифенил) или -OCH₂(морфолинил); и R₁, R₂, R₃ и А определены или в первом аспекте, или во втором аспекте. В настоящее изобретение включены соединения, в которых R₄ представляет собой H или F. Также в настоящее изобретение включены соединения, в которых R₁ представляет собой H, -CH₃, -CF₃ или фенил, замещенный 1 R₁₂; и R₂ представляет собой H, -CH₃, циклопропил или фенил, замещенный 1 R₁₂; при условии, что ноль или один из R₁ и R₂ представляет собой фенил, замещенный 1 R₁₂, и дополнительно при условии, что по меньшей мере один из R₁ и R₂ представляет собой -CH₃; и R₃ представляет собой F.

Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (Ia) или его соль, где А представляет собой



R₁ представляет собой H, -CH₃, -CF₃ или 4-фторфенил и

R_2 представляет собой H, $-CH_3$, циклопропил или 4-фторфенил; при условии, что ноль или один из R_1 и R_2 представляет собой 4-фторфенил, и дополнительно при условии, что по меньшей мере один из R_1 и R_2 представляет собой $-CH_3$;

R_3 представляет собой F;

R_4 представляет собой F;

R_6 представляет собой H или F и

Q_2 представляет собой $-CN$, $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)C\equiv CCH$ или $-S(O)_2CH=CH_2$.

Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (Ia) или его соль,

где X представляет собой N;

R_1 представляет собой $-CH_3$;

R_2 представляет собой $-CH_3$;

R_3 представляет собой H, $-CN$ или $-CH_3$;

A представляет собой  и

Q_2 представляет собой $-C(O)C=CH_2$.

Соединение, которое ингибирует фермент путем реакции с ферментом с образованием ковалентной связи, может характеризоваться преимуществами по сравнению с соединением, которое не образует такую ковалентную связь (см., например, Liu, Q. et al., Chem. Biol, 20:146 (2013); Barf, T. et al., J. Med. Chem., 55:6243 (2012); Kalgutkar, A. et al., Expert Opin. Drug Discov., 7:561 (2012) и Garuti, L. et al., Curr. Med. Chem., 18:2981 (2011); и процитированные в них ссылки). Соединение, которое не образует ковалентную связь, может диссоциировать от фермента, высвобождая фермент из ингибирования, являющегося результатом его связывания. Такое обратимое ингибирование может требовать относительно высокой и постоянной концентрации ингибирующего соединения для направления равновесия связывания в сторону достаточной занятости фермента ингибитором для достижения применимого ингибирования фермента. Повышенная концентрация соединения могла потребовать введения повышенной дозы соединения млекопитающему, нуждающемуся в таком ингибировании, и при повышенной концентрации ингибитор мог характеризоваться нежелательными эффектами вследствие ингибирования других, нецелевых ферментов. Кроме того, может понадобиться более частое введение доз, поскольку ингибирующее соединение после диссоциации от целевого фермента может выводиться из организма с помощью метаболизма и/или выделения, понижая концентрацию, доступную для достижения ингибирования целевого фермента.

Напротив, ингибитор, который образует ковалентную связь со своим целевым ферментом, необратимо ингибирует фермент. Необратимое ингибирование может являться результатом либо медленной, либо незначительной диссоциации ингибитора, поскольку такая диссоциация потребует разрушения ковалентной связи. Если аффинность такого ковалентного ингибитора в отношении своего целевого фермента является достаточно большой относительно аффинностей по отношению к другим, нецелевым ферментам, значительно пониженная концентрация ингибитора может привести к применимому ингибированию относительно концентрации, требуемой для обратимого ингибирования. Пониженная концентрация может снижать вероятность нежелательного нецелевого ингибирования и потенциальной токсичности. Кроме того, поскольку ковалентный ингибитор может связываться, главным образом, необратимо, с целевым ферментом, концентрация свободного (не связанного) ингибитора может становиться чрезвычайно низкой, так как несвязанный ингибитор удаляется из организма с помощью метаболизма и/или выделения даже при поддержании применимого ингибирования фермента. Это может снижать вероятность нежелательных эффектов. Кроме того, поскольку фермент может необратимо ингибироваться, может понадобиться менее частое введение дозы для достижения применимого ингибирования.

Определенные реакционноспособные функциональные группы можно прикрепить к соединению с хорошей аффинностью в отношении целевого фермента, что обеспечит возможность образования ковалентной связи с функциональной группой в целевом ферменте. Например, такая электрофильная группа, как виниловая или ацетиленовая группа, прикрепленная к такой электроноакцепторной группе, как кетон, амид, сульфон, сульфонамид, или такому электроноакцепторному гетероциклическому кольцу, как пиридиальное кольцо, может реагировать с нуклеофильной группой, присутствующей в целевом ферменте, такой как тиольная или тиолатная группа остатка цистеина, с образованием ковалентной связи. Такая реакция может являться, по существу, необратимой при нормальных физиологических условиях. Для достижения такой реакции ингибирующее соединение должно связываться с целевым ферментом и представлять прикрепленную электрофильную группу в правильной пространственной ориентации для обеспечения благоприятного взаимодействия с вступающим с ней в реакцию нуклеофилом. Если ориентация является неправильной, ковалентная связь не может легко образоваться, и требуемое необратимое ингибирование не может быть достигнуто. В этом случае соединение будет вести себя подобно обратимому ингибитору, и преимущества необратимого ингибирования могут быть не реализованы. Кроме того, если ориентация электрофила на связанном ингибиторе является не подходящей для реакции с нуклеофильной группой целевого фермента, ингибитор будет способен к диссоциации от целевого фермен-

та, приводя к повышенной концентрации ингибитора и большей вероятности того, что реакционноспособная электрофильная группа сможет прореагировать с другими, нецелевыми нуклеофилами и вызовет такие нежелательные эффекты, как токсичность.

Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (Ia) или его соль, где указанное соединение ковалентно связано с ферментом Btk.

Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (Ia) или его соль, где указанное соединение выбирается из (RS)-4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (95); 4-(1-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (97); 4-(1-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (99); 4-(2-(бут-2-иноил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (129); 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (131); 4-(2-(бут-2-иноил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (134); 4-(2-циано-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (152); 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида, простые энантиомеры (153 и 154); 4-(2-циано-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида, простые энантиомеры (157 и 158); цис-4-(3-акрилоил-1a,2,3,7b-тетрагидро-1Н-циклопропа[с]хинолин-7-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида, простые диастереомеры (161-164); 4-(2-акрилоил-4-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида, простые диастереомеры (169 - 172); (RS)-4-(2-акрилоил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (189); 4-(2-акрилоил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида, простые энантиомеры (190 и 191); 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (192); (RS)-4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1Н-индол-7-карбоксамида (197); 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1Н-индол-7-карбоксамида, простые энантиомеры (198 и 199); 4-(2-(бут-2-иноил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (203); (RS)-4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (204); 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида, простые энантиомеры (205 и 206); (RS)-4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-2-метил-1Н-индол-7-карбоксамида (212); 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-2-метил-1Н-индол-7-карбоксамида, простые энантиомеры (213 и 214); (RS)-4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2-(4-фторфенил)-3-метил-1Н-индол-7-карбоксамида (215).

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других специфических формах без отклонения от его сущности или ключевых признаков. Настоящее изобретение охватывает все отмеченные в настоящем описании комбинации аспектов и/или вариантов осуществления настоящего изобретения. Известно, что все и любые варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты совместно с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также известно, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления рассмотрен для объединения с любым и всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

Определения

Признаки и преимущества настоящего изобретения могут быть более понятны специалистам настоящей области техники после прочтения следующего подробного описания. Учитывалось, что определенные признаки настоящего изобретения, которые в целях наглядности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены с образованием одного варианта осуществления. В свою очередь различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены с образованием их подкомбинаций. Подразумевалось, что варианты осуществления, определенные в настоящем описании как приводимые в качестве примера или предпочтительные, являются иллюстративными и не ограничивающими.

Если в настоящем описании конкретно не отмечено иное, ссылки, сделанные в форме единственного числа, также могут включать в себя множественное число. Например, формы единственного числа могут относиться или к одному, или к одному или нескольким.

Используемое в настоящем описании выражение "соединения" относится по меньшей мере к одному соединению. Например, соединение формулы (Ia) включает в себя соединение формулы (Ia) и два или более соединений формулы (Ia).

Если не отмечено иное, предполагается, что любой гетероатом с ненасыщенной валентностью содержит атомы водорода в количестве, достаточном для насыщения валентностей.

Определения, излагаемые в настоящем документе, обладают преимуществом над определениями, изложенными в любом патенте, патентной заявке и/или опубликованной патентной заявке, которые включены в настоящее описание посредством ссылки.

Ниже изложены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения относятся к терминам, поскольку они используются по всему описанию (если они иным образом не ограничены в конкретных случаях) или отдельно, или как часть большей группы.

По всему описанию группы и их заместители могут быть выбраны специалистом настоящей области техники с получением стабильных фрагментов и соединений.

Согласно используемому в настоящей области техники условному обозначению $\frac{\text{---}}{\text{---}}$ использовали в структурных формулах настоящего описания для обозначения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к ядру или основной структуре.

Используемый в настоящем описании термин "алкил" относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам с разветвленной и неразветвленной цепью, содержащей, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил), н-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Если числа стоят в нижнем индексе после символа "C", нижний индекс более конкретно означает число атомов углерода, которое конкретная группа может содержать. Например, "C₁₋₄алкил" означает алкильные группы с неразветвленной и разветвленной цепью алкил с атомами углерода в количестве от одного до четырех.

Термин "гидроксиалкил" включает в себя насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью, замещенные одной или несколькими гидроксильными группами. Например, "гидроксиалкил" включает в себя -CH₂OH, -CH₂CH₂OH и C₁₋₄гидроксиалкил. Подразумевается, что "C₁₋₄гидроксиалкил" включает в себя C₁, C₂, C₃ и C₄ алкильные группы, замещенные одной или несколькими гидроксильными группами.

Используемый в настоящем описании "алкилен" относится к двухвалентному алкильному радикалу, характеризующемуся общей формулой -(CH₂)_n-, где n равно 1-10. Неограничивающие примеры включают в себя метилен, диметилен, триметилен, тетраметилен, пентаметилен и гексаметилен. Например, "C₁₋₆алкилен" обозначает алкиленовые группы с неразветвленной и разветвленной цепью с атомами углерода в количестве от одного до шести. Кроме того, например, "C₀₋₄алкилен" обозначает связь и алкиленовые группы с неразветвленной и разветвленной цепью с атомами углерода в количестве от одного до четырех.

Термин "циано" относится к группе -CN.

Используемый в настоящем описании термин "циклоалкил" относится к группе, полученной из неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы удалением одного атома водорода из насыщенного кольца атомов углерода. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, циклопентил и циклогексил. Если числа стоят в нижнем индексе после символа "C", нижний индекс более конкретно означает число атомов углерода, которое конкретная циклоалкильная группа может содержать. Например, "C₃₋₆циклоалкил" означает циклоалкильные группы с атомами углерода в количестве от трех до шести.

Используемый в настоящем описании термин "циклоалкенил" относится к циклическому углеводородному кольцу, содержащему 1 двойную связь. Например, "C₅₋₆циклоалкенил" означает циклопентенил и циклогексенил.

Используемое в настоящем описании выражение "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения при контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем и осложнений в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

Соединения формулы (Ia) могут быть обеспечены в виде аморфных твердых тел или кристаллических твердых тел. Лиофилизация может быть использована для получения соединений формулы (Ia) в виде аморфных твердых тел.

Определенные соединения формулы (Ia) могут существовать в свободной форме (без ионизации) или могут образовывать соли, которые также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если не отмечено иное, подразумевается, что ссылка на соединение по настоящему изобретению включает в себя ссылку на свободную форму и на ее соли. Термин "соль(и)" означает кислотные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксические, физиологически приемлемые) соли, такие как, например, соли, в которых анион в значительной степени не способствует токсичности или биологической активности соли. Тем не менее, другие соли могут быть задействованы, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут быть использованы в течение получения, и, таким образом, они предусмотрены в пределах объема настоящего изобретения. Соли соединений формулы (Ia) могут быть образованы, например, путем осуществления взаимодействия соединения формулы (Ia) с некоторым количеством кислоты, например с эквивалентным количеством, в среде, в которой соль осаждается, или в водной среде, с последующей лиофилизацией.

Приводимые в качестве примера кислотно-аддитивные соли включают в себя ацетаты (такие, которые образованы с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептонаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные с хлористоводородной кислотой), гидробромиды (образованные с бромоводородом), йодгидраты, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, малеаты (образованные с малеиновой кислотой), метансульфонаты (образованные с метансульфоновой кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (которые образованы с серной кислотой), сульфонаты (которые упоминались в настоящем описании), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканаты, и т. п.

Кроме того, следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединения формулы (Ia) также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения формулы (Ia) с одной или несколькими молекулами растворителя, органического или неорганического. Такая физическая ассоциация включает в себя водородную связь. В определенных случаях сольват может быть выделен, например, если одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого тела. "Сольват" охватывает и жидкофазные, и отдельные сольваты. Приводимые в качестве примера сольваты включают в себя гидраты, этаноляты, метаноляты, изопропаноляты, ацетонитриловые сольваты и этилацетатные сольваты. Способы сольватации известны из области техники.

Различные формы пролекарств хорошо известны из области техники и описаны в:

- a) Wermuth, C.G. et al., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Chapter 31, Academic Press (1996);
- b) Bundgaard, H. ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985);
- c) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krogsgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991) и
- d) Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley-VCH (2003).

Кроме того, соединения формулы (Ia) после их получения могут быть выделены и очищены с получением композиции, содержащей количество, по массе эквивалентное или более чем 99%, соединения формулы (Ia) ("в основном чистое"), которое затем использовали или составляли, как описано в настоящем изобретении. Такие "в основном чистые" соединения формулы (Ia) также рассматривали в настоящем описании как часть настоящего изобретения.

Подразумевается, что "стабильное соединение" и "стабильная структура" обозначают соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться после выделения до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и последующего включения в состав эффективного терапевтического агента. Подразумевается, что в настоящем изобретении осуществлены стабильные соединения.

Подразумевается, что "терапевтически эффективное количество" включает в себя количество отдельного соединения по настоящему изобретению или количество комбинации заявленных соединений или количество соединения по настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, которые эффективно действуют в качестве ингибитора по отношению к Btk или эффективны для лечения или профилактики аутоиммунных и/или воспалительных и/или пролиферативных болезненных состояний, таких как рассеянный склероз и ревматоидный артрит.

Используемый в настоящем документе термин "процесс лечения" или "лечение" означает лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности у человека, и предусматривает: (a) предупреждение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, если такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но еще не диагностировано его наличие; (b) ингибирование болезненного состояния, т.е. прекращение его развития; и/или (c) облегчение болезненного состояния, т.е. обеспечение регрессии болезненного состояния.

Предусмотрено, что соединения по настоящему изобретению включают в себя все изотопы атомов, встречающихся в данных соединениях. Изотопы включают в себя такие атомы, которые имеют то же атомное число, но другие массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C . Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены традиционными методиками, известными специалистам настоящей области техники, или способами, аналогичными описываемым в настоящем документе, с использованием приемлемого меченного изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в противном случае. Например, метил ($-\text{CH}_3$) также включает в себя группы дейтерированного метила, такие как $-\text{CD}_3$.

Соединения формулы (Ia) могут быть введены средствами, подходящими для подлежащего лечению состояния, которое может зависеть от потребности сайт-специфического лечения или количества соединения формулы (Ia), подлежащего доставке.

Также настоящее изобретение предусматривает класс фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (Ia) и один или несколько нетоксических, фармацевтически приемлемых носите-

лей, и/или разбавителей, и/или вспомогательных средств (совместно называемых в настоящем документе материалами "носителя") и, при необходимости, другие активные ингредиенты. Соединения формулы (Ia) могут быть введены любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, выполненной с возможностью такого пути, и в дозе, эффективной для предусматриваемого лечения. Соединения и композиции в соответствии с настоящим изобретением, например, могут быть введены перорально, через слизистую или парентерально, в том числе интраваскулярно, внутривенно, внутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно и внутригрудинно в составах единичного дозирования, содержащих традиционные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающее средство, например магния стеарат, и разрыхлитель, такой как кросповидон. Смесь носителя может быть помещена в желатиновую капсулу или спрессована в таблетку. Фармацевтическая композиция может быть введена в виде пероральной дозированной формы или инфузии, например.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может иметь форму, например, таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно выполняют в форме единицы дозирования, содержащей определенное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическая композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы, содержащей количество активного ингредиента в диапазоне от приблизительно 0,1 до 1000 мг, предпочтительно от приблизительно 0,25 до 250 мг и более предпочтительно от приблизительно 0,5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьировать в зависимости от состояния больного и других факторов, и может быть определена с использованием рутинных способов.

Любая фармацевтическая композиция, предусматриваемая в настоящем документе, например, может быть доставлена перорально в виде любых приемлемых и подходящих пероральных препаратов. Приводимые в качестве примера пероральные препараты включают в себя без ограничения, например, таблетки, пастилки, леденцы, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть получены согласно любым способам, известным из уровня техники для изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. В целях обеспечения фармацевтических препаратов с приемлемым вкусом фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать по меньшей мере одно средство, выбранное из подсластителей, ароматизаторов, красителей, обволакивающих средств, антиоксидантов и консервантов.

Таблетка, например, может быть получена путем смешивания по меньшей мере одного соединения (Ia) по меньшей мере с одним нетоксическим фармацевтически приемлемым наполнителем, подходящим для изготовления таблеток. Приводимые в качестве примера наполнители включают в себя без ограничения, например, инертные разбавители, такие как, например, кальция карбонат, натрия карбонат, лактоза, кальция фосфат и натрия фосфат; гранулирующие средства и разрыхлители, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, натрия кроскармеллоза, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие средства, такие как, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон и акациевая камедь; и смазывающие средства, такие как, например, магния стеарат, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может быть либо непокрытой, либо покрытой известными методиками, либо для маскировки плохого привкуса неприятного на вкус лекарственного средства, либо для задержки распада и всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте с обеспечением тем самым действия активного ингредиента в течение более длительного периода. Приводимые в качестве примера растворимые в воде маскирующие вкус материалы включают в себя без ограничения гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Приводимые в качестве примера задерживающие время материалы включают в себя без ограничения этилцеллюлозу и ацетобутират целлюлозы.

Твердые желатиновые капсулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (Ia) по меньшей мере с одним инертным твердым разбавителем, таким как, например, кальция карбонат, кальция фосфат и каолин.

Мягкие желатиновые капсулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (Ia) по меньшей мере с одним растворимым в воде носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль, и по меньшей мере с одной масляной средой, такой как, например, ореховое масло, жидкий парафин и оливковое масло.

Водная суспензия может быть получена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (Ia) по меньшей мере с одним наполнителем, подходящим для изготовления водной суспензии. Приводимые в качестве примера наполнители, подходящие для изготовления водной суспензии, включают в себя без ограничения, например, суспендирующие средства, такие как, например, натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрия альгинат, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагантовая камедь и акациевая камедь; диспергирующие или увлажняющие средства, такие как, например, встречающийся в природе фосфатид, например лецитин;

продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтиленстеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такие как, например, гептадекаэтиленоксицетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитмоноолеат; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, этил- и н-пропилпара-гидроксibenzoат; по меньшей мере один краситель; по меньшей мере один ароматизатор и/или по меньшей мере один подсластитель, в том числе без ограничения, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии, например, могут быть получены путем суспендирования по меньшей мере одного соединения формулы (Ia) либо в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло; оливковое масло; кунжутное масло и кокосовое масло; либо в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия также может содержать по меньшей мере один загуститель, такой как, например, пчелиный воск; твердый парафин и цетиловый спирт. В целях обеспечения съедобной масляной суспензии могут быть добавлены в масляную суспензию по меньшей мере один из подсластителей, уже описанных в настоящем документе выше, и/или по меньшей мере один ароматизатор. Масляная суспензия дополнительно может содержать по меньшей мере один консервант, в том числе без ограничения, например, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (Ia) по меньшей мере с одним диспергирующим и/или увлажняющим средством, по меньшей мере с одним суспендирующим средством и/или по меньшей мере с одним консервантом. Подходящие диспергирующие средства, увлажняющие средства и суспендирующие средства уже описаны выше. Приводимые в качестве примера консерванты включают в себя без ограничения, например, антиоксиданты, например аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы также могут содержать по меньшей мере один наполнитель, в том числе без ограничения, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

Эмульсия по меньшей мере одного соединения формулы (Ia), например, может быть получена в виде эмульсии масло-в-воде. Масляная фаза эмульсий, содержащих соединения формулы (Ia), может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Масляная фаза может быть обеспечена с помощью без ограничения, например, растительного масла, такого как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минерального масла, такого как, например, жидкий парафин; и их смесей. Наряду с тем, что фаза может содержать только эмульгатор, она может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или и с жиром, и с маслом. Подходящие эмульгирующие средства включают в себя без ограничения, например, встречающиеся в природе фосфатиды, например соевый лецитин; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, сорбитанмоноолеат; и продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Предпочтительно гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно включать и масло, и жир. Эмульгатор(ы) вместе со стабилизатором(ами) или без такового составляет так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром составляет так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая формирует масляную диспергируемую фазу составов кремов. Эмульсия также может содержать подсластитель, ароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для применения в составе в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат, натрия лурилсульфат, глицерилдистеарат отдельно или с воском, или другие материалы, хорошо известные из уровня техники.

Соединения формулы (Ia), например, также могут быть доставлены внутривенно, подкожно и/или внутримышечно в любой фармацевтически приемлемой и подходящей инъекционной форме. Приводимые в качестве примера инъекционные формы включают в себя без ограничения, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые среды и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида; стерильные микроэмульсии масло-в-воде и водные или масляные суспензии.

Составы для парентерального введения могут быть в форме водных или неводных изотонических стерильных инъекционных растворов или суспензий. Эти растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков или гранул с использованием одного или нескольких из носителей или разбавителей, упомянутых для применения в составах для перорального введения или с использованием других подходящих диспергирующих или увлажняющих средств и суспендирующих средств. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, ореховом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, натрия хлориде, трагакантовой камеди и/или в различных буферах. Другие вспомогательные средства и способы введения хорошо и широко

известны в фармацевтической отрасли. Активный ингредиент также может быть введен путем инъекции в виде композиции с подходящими носителями, в том числе с солевым раствором, декстрозой или водой, или с циклодекстрином (т.е. CAPTISOL®), солюбилизацией с совместным растворителем (т.е. пропиленгликолем) или мицеллярной солюбилизацией (т.е. Tween 80).

Стерильным инъекционным препаратом также может быть стерильный инъекционный раствор или суспензия в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемыми средами и растворителями, которые могут быть использованы, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть использовано любое легкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того в получении инъекционных средств находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Стерильная инъекционная микроэмульсия масло-в-воде, например, может быть получена путем 1) растворения по меньшей мере одного соединения формулы (Ia) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина; 2) объединения содержащей соединения формулы (Ia) масляной фазы со смесью воды и глицерина и 3) обработки комбинации с образованием микроэмульсии.

Стерильная водная или масляная суспензия может быть получена согласно способам, уже известным из уровня техники. Например, стерильный водный раствор или суспензия могут быть получены с нетоксическим парентерально приемлемым разбавителем или растворителем, таким как, например, 1,3-бутандиол; а стерильная масляная суспензия может быть получена со стерильным нетоксическим приемлемым растворителем или суспендирующей средой, такими как, например, стерильные нелетучие масла, например синтетические моно- или диглицериды; и жирными кислотами, такими как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя без ограничения ионные обменники, оксид алюминия, алюминия стеарат, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственного средства (SEDDS), такие как d-альфа-токоферол полиэтиленгликоля 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических дозированных формах, такие как Tween, полиэтиоксилированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR® (BASF), или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, калия сорбат, неполные глицеридные смеси насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, ди-натрия гидрофосфат, калия гидрофосфат, натрия хлорид, цинковые соли, коллоидный оксид кремния, магния трисиликат, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрия карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксикалциклодекстрины, в том числе 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солюбилизированные производные, также могут быть успешно использованы для улучшения доставки соединений формул, описываемых в настоящем документе.

Фармацевтически активные соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть обработаны согласно традиционным фармацевтическим способам для получения медицинских средств для введения больным, в том числе людям и другим млекопитающим. Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты традиционным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать традиционные вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажняющие средства, эмульгаторы, буферы и т.п. Таблетки и пилюли могут быть, кроме того, получены с энтеросолюбильными покрытиями. Такие композиции также могут содержать вспомогательные средства, такие как увлажняющие средства, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Количества вводимых соединений и режим дозировки для лечения болезненного состояния соединениями и/или композициями в соответствии с настоящим изобретением зависят от ряда факторов, в том числе возраста, массы, пола, состояния здоровья субъекта, типа заболевания, тяжести заболевания, пути и частоты введения, а также конкретного используемого соединения. Таким образом, режим дозировки может широко варьировать, и может быть определен по стандартной методике с использованием стандартных способов. Может быть приемлемой суточная доза от приблизительно 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно от приблизительно 0,0025 до приблизительно 50 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,005 до 10 мг/кг массы тела. Суточная доза может быть введена одной - четырьмя дозами в сутки. Другие схемы дозирования включают в себя одну дозу в неделю и одну дозу в двухсуточный цикл.

Для терапевтических целей активные соединения в соответствии с настоящим изобретением обычно объединяют с одним или несколькими вспомогательными средствами, приемлемыми для указанного пути введения. При пероральном введении соединения могут быть смешаны с лактозой, сахарозой,

крахмальным порошком, сложными эфирами целлюлозы и алкановых кислот, алкильными сложными эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, магния стеаратом, магния оксидом, натриевыми и кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, желатином, акациевой камедью, натрия альгинатом, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом, а затем таблетированы или инкапсулированы для удобного введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать состав контролируемого высвобождения, который может быть обеспечен в дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат по меньшей мере одно соединение формулы (Ia) и необязательно дополнительное средство, выбранное из какого-либо фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного средства и среды. Альтернативные композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат соединение формулы (Ia), описываемое в настоящем документе, или его пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или среду.

Применимость.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением модулируют киназную активность, в том числе модуляцию Btk. Другие типы киназной активности, которые могут быть модулированы соединениями в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя без ограничения семейство киназ Тес, таких как BMX, Btk, ITK, TXK и Тес, а также их мутантов.

Следовательно, соединения формулы (Ia) применимы в лечении состояний, ассоциированных с модуляцией киназной активности, и, в частности, в селективном ингибировании активности Btk. Такие состояния включают в себя опосредованные В-клетками заболевания, при которых уровни цитокинов модулируются в результате внутриклеточной передачи сигнала.

Используемые в настоящем документе термины "процесс лечения" или "лечение" охватывают любую из двух или обе вместе ответную и профилактическую меры, например меры, разработанные для ингибирования или замедления проявления заболевания или нарушения, достижения полного или частичного уменьшения симптомов или состояния заболевания и/или смягчения, облегчения, снижения или устранения заболевания или нарушения и/или его симптомов.

Ввиду их активности как селективных ингибиторов Btk соединения формулы (Ia) применимы в лечении ассоциированных с цитокином состояний, в том числе без ограничения воспалительных заболеваний, таких как болезнь Крона и язвенный колит, астма, болезнь "трансплантат против хозяина" и хроническое обструктивное заболевание легких; аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и псориаз; деструктивных нарушений костей, таких как заболевание резорбции кости, остеоартрит, остеопороз и связанное с множественной миеломой нарушение костей; пролиферативных нарушений, таких как острый миелогенный лейкоз и хронический миелогенный лейкоз; ангиогенных нарушений, таких как солидные опухоли, глазная неоваскуляризация и детская гемангиома; инфекционных заболеваний, таких как сепсис, септический шок и шигеллез; нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ишемия головного мозга или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением; онкологических и вирусных заболеваний, таких как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома, инфекция HIV,

AIDS и ретинит CMV.

Более конкретно, конкретные состояния или заболевания, которые можно лечить соединениями в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя без ограничения панкреатит (острый или хронический), астму, аллергии, респираторный дистресс-синдром у взрослых, хроническое обструктивное заболевание легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, склеродермию, синдром Шегрена, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, atopический дерматит, хронический активный гепатит, миастению гравис, множественный склероз, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, болезнь "трансплантат против хозяина", воспалительную реакцию, вызванную эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, дегенерацию мышечных тканей, кахексию, псориатический артрит, синдром Рейтера, подагру, травматический артрит, краснуху, острый синовит, β -клеточное заболевание поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся множественной инфильтрацией нейтрофилов, ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритоподобные состояния, болезнь Кавасаки, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), дерматомиозит, увеит, связанное с антителами против фактора VIII заболевание, анкилозирующий спондилит, миастению гравис, болезнь Гудпасчера, антифосфолипидный синдром, ассоциированный с ANCA васкулит, дерматомиозит/полимиозит, церебральную малярию, хроническое воспалительное заболевание легких, силикоз, саркоидоз легких, резорбцию костной ткани, отторжения аллотрансплантата, лихорадку и мышечные боли, вызванные инфекцией, вторичную кахексию, вызванную инфекцией, миелоидное образование, образование рубцовой ткани, язвенный колит, изжогу, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, метастатическую меланому, саркому Капоши, множественную миелому, сепсис, септический

шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ишемию головного мозга или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением; ангиогенные нарушения, в том числе солидные опухоли, глазная неоваскуляризация и детская гемангиома; вирусные заболевания, в том числе инфекция острого гепатита (в том числе гепатита А, гепатита В и гепатита С), инфекция HIV и ретинид CMV, AIDS, ARC или злокачественное заболевание и герпес; инсульт, ишемию миокарда, ишемию во время сердечных приступов, гипоксию органов, сосудистую гиперплазию, реперфузионное повреждение сердца и почек, тромбоз, гипертрофию сердца, индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, состояния, связанные с простагландин-эндопероксидсинтазой-2, и обыкновенную пузырчатку.

Предпочтительными способами лечения являются способы, при которых состояние выбрано из болезни Крона и язвенного колита, отторжения аллотрансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита, обыкновенной пузырчатки и множественного склероза. В качестве альтернативы, предпочтительными способами лечения являются способы, при которых состояние выбрано из ишемического реперфузионного повреждения, в том числе мозговых ишемических реперфузионных повреждений вследствие инсульта и сердечного ишемического реперфузионного повреждения вследствие инфаркта миокарда. Другим предпочтительным способом лечения является способ, при котором состоянием является множественная миелома.

Кроме того, ингибиторы Vtk в соответствии с настоящим изобретением ингибируют экспрессию индуцибельных провоспалительных белков, таких как простагландин-эндопероксидсинтаза-2 (PGHS-2), также называемая циклооксигеназой-2 (COX-2). Следовательно, дополнительные ассоциированные с Vtk состояния включают в себя отек, отсутствие болевой чувствительности, лихорадку и боль, такую как нервно-мышечная боль, головная боль, боль, вызванная злокачественной опухолью, зубная боль и боль при артрите. В соответствии с настоящим изобретением соединения также могут быть использованы для лечения вирусных инфекций животных, таких как лентивирусные инфекции, в том числе без ограничения вируса инфекционной анемии у лошадей; или ретровирусные инфекции, в том числе вируса иммунодефицита семейства кошачьих, вируса иммунодефицита семейства бычьих и вируса иммунодефицита семейства псовых.

Каждый из используемых в настоящем документе терминов "ассоциированное с Vtk состояние" или "ассоциированное с Vtk заболевание или нарушение" охватывает все указанные выше состояния, как если бы они подробно повторялись, а также любое другое состояние, которое вызывается активностью киназы Vtk.

Термин "терапевтически эффективное количество" включает в себя количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, которое является эффективным для ингибирования Vtk при введении отдельно или в комбинации.

Один вариант осуществления относится к способам лечения таких ассоциированных с киназой Vtk состояний, предусматривающим введение субъекту при необходимости этого по меньшей мере одного соединения формулы (Ia). Для лечения таких состояний может быть введено терапевтически эффективное количество. Согласно данному варианту осуществления способы могут быть использованы для лечения ассоциированных с киназой Vtk состояний, например, для лечения аллергических нарушений, и/или аутоиммунных, и/или воспалительных заболеваний, в том числе без ограничения SLE, ревматоидного артрита, множественных васкулитов, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), миастении гравис, аллергического ринита, множественного склероза (MS), отторжения трансплантата, сахарного диабета I типа, мембранозного нефрита, воспалительного заболевания кишечника, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного тиреоидита, болезни холодовой и тепловой агглютинации, синдрома Эванса, гемолитического уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры (HUS/TTP), саркоидоза, синдрома Шегрена, периферических невропатий (например, синдрома Гийена-Барре), обыкновенной пузырчатки и астмы.

Способы лечения ассоциированных с киназой Vtk состояний могут предусматривать введение по меньшей мере одного соединения формулы (Ia) отдельно или в комбинации друг с другом и/или другими подходящими терапевтическими средствами, применимыми в лечении таких состояний. Могут быть введены терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного соединения формулы (Ia) и других подходящих терапевтических средств для лечения таких состояний. Следовательно, термин "терапевтически эффективное количество" также включает в себя количество комбинации заявляемых соединений, которое эффективно для лечения ассоциированных с киназой Vtk состояний. Предпочтительно комбинацией соединений является синергическая комбинация. Синергизм, как описывается, например, в Chou et al., Adv. Enzyme Regul., 22:27-55 (1984), наблюдается, если эффект (в данном случае ингибирование Vtk) соединений при введении в комбинации превышает суммарный эффект соединений при введении отдельно в качестве единственного средства. Как правило, синергический эффект наиболее явно демонстрируется при субоптимальных концентрациях соединений. Синергизм может выражаться в более низкой цитотоксичности, в усиленном эффекте против Vtk или в некотором другом полезном эффекте комбинации по сравнению с отдельными компонентами.

Примеры таких других терапевтических средств включают в себя кортикостероиды, ролипрам,

кальфостин, подавляющие цитокины противовоспалительные лекарственные средства (CSAID), 4-замещенные имидазо[1,2-а]хиноксалины, как описывается в патенте США № 4200750; интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммуносупрессанты; ингибиторы ядерной транслокации, такие как дезоксиспергуалин (DSG); нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), такие как ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб; стероиды, такие как преднизон или дексаметазон; противовирусные средства, такие как абакавир; антипролиферативные средства, таких как метотрексат, лефлуномид, FK506 (такролимус, PROGRAF®); цитотоксические лекарственные средства, такие как азатиоприн и циклофосфамид; ингибиторы TNF- α , такие как тенидап, антитела против TNF или растворимый рецептор TNF и рапамицин (сиролимус или RAPAMUNE®) или их производные.

Вышеупомянутые другие терапевтические средства при использовании в комбинации с соединениями в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы, например, в таких количествах, которые указаны в Physicians' Desk Reference (PDR) или иным образом определены рядовым специалистом в данной области. В способах в соответствии с настоящим изобретением такое другое терапевтическое средство(а) может быть введено до введения соединений в соответствии с настоящим изобретением, одновременно с таковым или после такового. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые могут лечить ассоциированные с киназой Btk состояния, в том числе опосредованные IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ и TNF- α состояния, описанные выше.

В соответствии с настоящим изобретением композиции могут содержать другие терапевтические средства, описанные выше, и могут быть составлены, например, путем использования традиционных твердых или жидких сред или разбавителей, а также фармацевтических добавок типа, подходящего для способа желаемого введения (например, вспомогательные средства, связующие средства, консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и т.д.), согласно методикам, таким как хорошо известные в уровне техники фармацевтических составов.

Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (Ia) для применения в терапии. Согласно данному варианту осуществления применение в терапии может предусматривать введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia).

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (Ia) для изготовления медицинского препарата для лечения или профилактики аллергического нарушения, и/или аутоиммунного, и/или воспалительного заболевания. Согласно данному варианту осуществления применение для изготовления медицинского препарата может предусматривать введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) для лечения или профилактики аллергического нарушения, и/или аутоиммунного, и/или воспалительного заболевания.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (Ia) для изготовления медицинского препарата для лечения злокачественной опухоли. Данный вариант осуществления может относиться к применению для изготовления медицинского препарата, которое предусматривает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) для лечения или профилактики аллергического нарушения, и/или аутоиммунного, и/или воспалительного заболевания.

Следовательно, настоящее изобретение, кроме того, относится к композициям, содержащим одно или несколько соединений формулы (Ia) и фармацевтически приемлемый носитель.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к средам, как правило, принятым в уровне техники для доставки биологически активных средств животным, в частности млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители составляют согласно ряду факторов в пределах компетенции рядового специалиста в данной области. Они включают в себя без ограничения тип и природу активного средства, подлежащего составлению, субъекта, которому вводят содержащую средство композицию, предполагаемый путь введения композиции и терапевтическое показание, являющееся целью. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водные, так и неводные жидкие среды, а также ряд твердых и полутвердых дозированных форм. Такие носители могут включать в себя ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному средству, при этом такие дополнительные ингредиенты включают в состав по ряду причин, например, для стабилизации активного средства, связующих средств и т.д., хорошо известных рядовому специалисту в данной области. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторы их отбора находятся в ряде широко доступных источников, таких как, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985), который включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Соединения формулы (Ia) могут быть введены какими-либо средствами, подходящими для состояния, подлежащего лечению, что может зависеть от необходимости в специфическом для участка лечения или от количества доставляемого лекарственного средства. Местное введение, как правило, является предпочтительным для связанных с кожей заболеваний, а системное лечение является предпочтительным для раковых или предраковых состояний, хотя предполагаются и другие способы доставки. Например, соединения могут быть доставлены перорально, например, в форме таблеток, капсул, гранул, порошков или жидких составов, в том числе сиропов; местным путем, например, в форме растворов, суспензий, гелей или мазей; сублингвально; буккально; парентерально, например методами подкожной, внутривенной, внутримышечной или внутригрудной инъекции или инфузии (например, в виде сте-

рильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, например ингаляционным распылением; местным путем, например, в форме крема или мази; ректально, например, в форме суппозитория; или липосомально. Могут быть введены составы единицы дозирования, содержащие нетоксичные, фармацевтически приемлемые среды или разбавители. Соединения могут быть введены в форме, подходящей для немедленного высвобождения или замедленного высвобождения. Немедленное высвобождение или замедленное высвобождение может быть достигнуто с подходящими фармацевтическими композициями или, особенно в случае замедленного высвобождения, с устройствами, такими как подкожные имплантаты или осмотические насосы.

Типичные композиции для местного введения включают в себя носитель для местного применения, такой как Plastibase (минеральное масло, загущенное полиэтиленом).

Типичные композиции для перорального введения включают в себя суспензии, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу для обеспечения объема, альгиновую кислоту или натрия альгинат в качестве суспендирующего средства, метилцеллюлозу в качестве усилителя вязкости и подсластители или ароматизирующие средства, например, известные в уровне техники; и таблетки немедленного высвобождения, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу, диальция фосфат, крахмал, магния стеарат и/или лактозу, и/или другие вспомогательные средства, связующие средства, наполнители, разрыхлители, разбавители и смазки, например, известные в уровне техники. В соответствии с настоящим изобретением соединения также могут быть доставлены перорально путем сублингвального и/или буккального введения, например, в виде отлитых, прессованных или высушенных замораживанием таблеток. Типичные композиции могут включать в себя быстро растворяющиеся разбавители, такие как маннит, лактоза, сахароза и/или циклодекстрины. Также в такие составы могут быть включены высокомолекулярные вспомогательные средства, такие как целлюлозы (AVICEL®) или полиэтиленгликоли (PEG); вспомогательное средство для прилипания к слизистой оболочке, такое как гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), натрия карбоксиметилцеллюлоза (SCMC) и/или сополимер малеинового ангидрида (например, Gantrez); а также средства для контроля высвобождения, такие как полиакриловый сополимер (например, Carbopol 934). Также могут быть добавлены смазки, способствующие скольжению средства, ароматизаторы, красители и стабилизаторы для облегчения изготовления и применения.

Типичные композиции для введения назальным аэрозолем или ингаляцией включают в себя растворы, которые могут содержать, например, бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, стимуляторы абсорбции для усиления абсорбции и/или биодоступности, и/или другие солюбилизующие или диспергирующие средства, такие как известные в уровне техники.

Типичные композиции для парентерального введения включают в себя инъекционные растворы или суспензии, которые могут содержать, например, подходящие нетоксичные, парентерально приемлемые разбавители или растворители, такие как маннит, 1,3-бутандиол, вода, раствор Рингера, изотонический раствор натрия хлорида или другие подходящие диспергирующие или увлажняющие и суспендирующие средства, в том числе синтетические моно- или диглицериды, и жирные кислоты, в том числе олеиновую кислоту.

Типичные композиции для ректального введения включают в себя суппозитории, которые могут содержать, например, подходящие нераздражающие вспомогательные средства, таких как масло какао, синтетические сложные глицеридные эфиры или полиэтиленгликоли, которые являются твердыми при обычных температурах, но плавятся и/или растворяются в полости прямой кишки с высвобождением лекарственного средства.

Терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с настоящим изобретением может быть определено рядовым специалистом в данной области и предусматривает типичные дозированные количества для млекопитающего от приблизительно 0,05 до 1000 мг/кг; 1-1000 мг/кг; 1-50 мг/кг; 5-250 мг/кг; 250-1000 мг/кг массы тела активного соединения в сутки, которые могут быть введены в виде одной дозы или в форме отдельных поделенных доз, например от 1 до 4 раз в сутки. Следует понимать, что конкретный уровень дозы и частота дозирования для любого конкретного субъекта может варьировать и будет зависеть от ряда факторов, в том числе от активности конкретного используемого соединения, метаболической стабильности и продолжительности действия данного соединения, вида, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и диеты субъекта, пути и времени введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств и тяжести конкретного состояния. Предпочтительные субъекты для лечения включают в себя животных, наиболее предпочтительно виды млекопитающих, такие как человек, и домашних животных, таких как собаки, кошки, лошади и т.п. Таким образом, используемый в настоящем документе термин "больной" включает в себя всех субъектов, наиболее предпочтительно виды млекопитающих, которые подвержены влиянию уровней фермента Btk.

Примеры соединений формулы (Ia), определяемых ниже в разделе "Примеры", тестировали в одном или нескольких анализах, описываемых ниже.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (Ia) ингибируют ферменты Btk со значениями IC_{50} 10 нМ или меньше, например от 0,001 до 10 нМ, как измерено с помощью анализа человеческого рекомбинантного фермента Btk. Предпочтительно соединения формулы (Ia) ингибируют фер-

менты Btk со значениями IC_{50} 2 нМ и меньше, например от 0,001 до 2 нМ. Другие предпочтительные соединения ингибируют ферменты Btk со значениями IC_{50} 1,0 нМ и меньше, например от 0,001 до 1,0 нМ.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (Ia) обладают применимой эффективностью ингибирования внутриклеточного потока кальция в В-клетках Ramos RA1, стимулированных антителом против человеческого IgM, со значениями IC_{50} 250 нМ или меньше, например от 0,1 до 250 нМ. Более предпочтительно соединения формулы (Ia) обладают эффективностью ингибирования внутриклеточного потока кальция в В-клетках Ramos RA1, стимулированных антителом против человеческого IgM, со значениями IC_{50} 160 нМ или меньше, например от 0,1 до 160 нМ, и со значениями IC_{50} 100 нМ или меньше, например от 0,1 до 100 нМ.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (Ia) ингибируют ферменты Btk со значениями IC_{50} 2 нМ или меньше, например от 0,001 до 2 нМ, как измерено с помощью анализа человеческого рекомбинантного фермента Btk, и ингибируют внутриклеточный поток кальция в В-клетках Ramos RA1, стимулированных антителом против человеческого IgM, со значениями IC_{50} 500 нМ или меньше, например от 0,1 до 500 нМ.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (Ia) ингибируют ферменты Btk со значениями IC_{50} 2 нМ или меньше, например от 0,001 до 2 нМ, как измерено с помощью анализа человеческого рекомбинантного фермента Btk, и ингибируют внутриклеточный поток кальция в В-клетках Ramos RA1, стимулированных антителом против человеческого IgM, со значениями IC_{50} 150 нМ или меньше, например от 0,1 до 150 нМ.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (Ia) ингибируют ферменты Btk со значениями IC_{50} 2 нМ или меньше, например от 0,001 до 2 нМ, как измерено с помощью анализа человеческого рекомбинантного фермента Btk, и ингибируют внутриклеточный поток кальция в В-клетках Ramos RA1, стимулированных антителом против человеческого IgM, со значениями IC_{50} 60 нМ или меньше, например от 0,1 до 60 нМ.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (Ia) ингибируют ферменты Btk со значениями IC_{50} 1 нМ и меньше, например от 0,001 до 1 нМ, как измерено с помощью анализа человеческого рекомбинантного фермента Btk, и ингибируют внутриклеточный поток кальция в В-клетках Ramos RA1, стимулированных антителом против человеческого IgM, со значениями IC_{50} 500 нМ или меньше, например от 0,1 до 500 нМ.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (Ia) ингибируют ферменты Btk со значениями IC_{50} 1 нМ и меньше, например от 0,001 до 1 нМ, как измерено с помощью анализа человеческого рекомбинантного фермента Btk, и ингибируют внутриклеточный поток кальция в В-клетках Ramos RA1, стимулированных антителом против человеческого IgM, со значениями IC_{50} 150 нМ или меньше, например от 0,1 до 150 нМ.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (Ia) ингибируют ферменты Btk со значениями IC_{50} 1 нМ или меньше, например от 0,001 до 1 нМ, как измерено с помощью анализа человеческого рекомбинантного фермента Btk, и ингибируют внутриклеточный поток кальция в В-клетках Ramos RA1, стимулированных антителом против человеческого IgM, со значениями IC_{50} 60 нМ или меньше, например от 0,1 до 60 нМ.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (Ia) ингибируют ферменты Btk со значениями IC_{50} 0,5 нМ и меньше, например от 0,001 до 0,5 нМ, как измерено с помощью анализа человеческого рекомбинантного фермента Btk, и ингибируют внутриклеточный поток кальция в В-клетках Ramos RA1, стимулированных антителом против человеческого IgM, со значениями IC_{50} 500 нМ или меньше, например от 0,1 до 500 нМ.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (Ia) ингибируют ферменты Btk со значениями IC_{50} 0,5 нМ и меньше, например от 0,001 до 0,5 нМ, как измерено с помощью анализа человеческого рекомбинантного фермента Btk, и ингибируют внутриклеточный поток кальция в В-клетках Ramos RA1, стимулированных антителом против человеческого IgM, со значениями IC_{50} 150 нМ или меньше, например от 0,1 до 150 нМ.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (Ia) ингибируют ферменты Btk со значениями IC_{50} 0,5 нМ или меньше, например от 0,001 до 0,5 нМ, как измерено с помощью анализа человеческого рекомбинантного фермента Btk, и ингибируют внутриклеточный поток кальция в В-клетках Ramos RA1, стимулированных антителом против человеческого IgM, со значениями IC_{50} 60 нМ или меньше, например от 0,1 до 60 нМ.

Способы получения

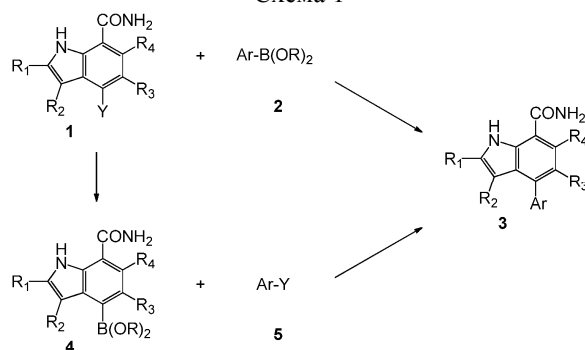
Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, хорошо известными специалисту области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением способов, описанных ниже, наряду со способами синтеза, известными из области синтетической органической химии, или их вариаций, как отмечено специалистом настоящей области техники. Предпочтительные способы включают в себя без ограничения описанные ниже способы. Реакции проводили в растворителе или в смеси растворителей, соответствующих исполь-

зуемым реагентам и веществам и подходящих для осуществляемых превращений. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что функциональная группа, находящаяся на молекуле, должна соответствовать предполагаемым превращениям. Иногда будет необходима модификация порядка стадий синтеза или выбор одной конкретной схемы процесса над другой для получения требуемого соединения по настоящему изобретению.

Специалистом в области органического синтеза будет отмечено, что некоторые функциональные группы, которые присутствуют в промежуточных соединениях или в соединениях формулы (Ia), могут быть нестабильными по отношению к или иным способом быть несоответствующими для некоторых реакционных условий, используемых для их получения или для их превращения в другие промежуточные соединения или в соединения формулы (Ia). В таких случаях функциональные группы могут быть защищены превращением в альтернативные функциональные группы, которые более стабильны по отношению к или соответствуют для применяемых реакционных условий. Эта защищенная функциональная группа может быть затем снова превращена в исходную функциональную группу на более поздней стадии синтеза. Примерами являются защита карбоновой кислоты в виде карбоксилатного сложного эфира, защита первичного или вторичного амина в виде трет-бутилоксикарбонильного (Boc) производного или бензилоксикарбонильного (Cbz) производного или защита индольного азота в виде 2-триметилсилилэтоксиметильного (SEM) производного. Применение защитных групп является хорошо известным из литературы; авторитетным источником, описывающим многие альтернативы для квалифицированного специалиста-практика, является Wuts, P. et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley-Interscience (2006).

Соединение 3, представляющее определенные соединения формулы (Ia), может быть получено с использованием способов, показанных на схеме 1.

Схема 1



Замещенное индолкарбоксамидное соединение 1, где Y представляет собой подходящую группу, такую как Br, Cl или трифторметансульфонилокси, может взаимодействовать с бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты соединения 2, где Ar представляет собой одну из групп А формулы (Ia), в которой точка присоединения к индольному фрагменту расположена на бензольном или пиридиновом кольце А, с получением соединения 3. Эта реакция может быть выполнена с использованием подходящего основания, такого как карбонат калия, карбонат цезия или трикалийфосфат, и подходящего катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий, 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II) хлорид или 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий(II) хлорид, в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид или тетрагидрофуран, необязательно с одним или несколькими подходящими соразвителями, такими как вода или этанол. Такие реакции сочетания обычно известны как реакции сочетания Сузуки-Мияура и являются хорошо известными в химической литературе (см., например, Heravi, M. et al., *Tetrahedron*, 68:9145 (2012), и цитируемые в настоящем описании ссылки).

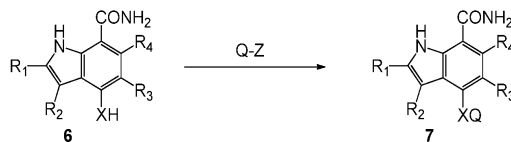
Альтернативно, замещенное индолкарбоксамидное соединение 1 может быть превращено в соответствующую бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты соединения 4 с применением способов, известных в химической литературе (см., например, Ishiyama, T. et al., *Tetrahedron*, 57:9813 (2001), и цитируемые в настоящем описании ссылки). Примерами таких способов являются осуществление взаимодействия соединения 1 с реагентом, таким как 4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) или 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборинан), в присутствии основания, такого как ацетат калия, и подходящего катализатора, такого как 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II) хлорид, в подходящем растворителе с получением сложного эфира бороной кислоты соединения 4. Альтернативно, осуществление взаимодействия соединения 1, где Y представляет собой Br, с металлоорганическим реагентом, таким как бутиллитий или изопропилмагния хлорид, с последующей обработкой сложным эфиром борной кислоты, таким как триметилборат или триизопропилборат, затем с последующим гидролизом полученного в результате сложного эфира бороной кислоты, может обеспечивать бороновую кислоту соединения 4 (R=H). Осуществление взаимодействия соединения 4 с подходящим соединением 5, где Ar представляет одну из групп А формулы (Ia), в которой точка присоединения к индоль-

ному фрагменту расположена на бензольном или пиридиновом кольце А и Y представляет собой соответствующую группу, такую как Br, Cl или трифторметансульфонилокси, с применением реакции сочтения Сузуки-Мияура, как описано выше, также может обеспечивать соединение 3.

Соединение 2 может быть получено из соединения 5 с применением такого же способа, который описан для получения соединения 4 из соединения 1.

Определенные соединения формулы (Ia), представленные соединением 7, могут быть получены с применением способов, представленных на схеме 2.

Схема 2



Такие способы включают в себя осуществление взаимодействия соединения 6, несущего первичный или вторичный амин (а именно, если XH представляет собой группу А формулы (Ia), где Q₁ заменен NHR₇ или C(R₁₀)₂NHR₇, или где Q₂ заменен H) с соответствующим реагентом Q-Z, где Q представляет собой Q₂, необязательно замещенный хиназолин-4-ил или 4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил, или прекурсор для такой группы, и Z представляет собой уходящую группу, такую как Cl или OH, с получением соединения 7, где XQ представляет собой одну из групп А формулы (Ia), полученную в результате такого взаимодействия. Такие реакции аминов хорошо известны в литературе. Одним примером такой реакции является ацилирование амина с хлоридом карбоновой кислоты или ангидридом карбоновой кислоты, обычно проводимое в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, этилацетат, ацетонитрил или дихлорметан, обычно в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин или водный раствор неорганического основания, такой как гидроксид натрия или карбонат калия. Альтернативно, может быть использован растворитель, такой как пиридин, в этом случае растворитель также может служить в качестве основания.

Другим примером реакции, показанной на схеме 2, является ацилирование амина соединения 6 карбоновой кислотой с применением любого количества амидных связующих реагентов, хорошо известных в литературе, например (бензотриазол-1-илокси)-трис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (также известного как BOP или реагент Кастро), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N'-тетраметилуридия гексафторфосфата (также известного как HATU), или реагента, такого как N,N'-дициклогексилкарбодимид (также известный как DCC) или 1-1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида гидрохлорид (также известный как EDC), в присутствии совместного реагента, такого как 1-гидоксибензотриазол (также известный как HOBT) или 1-гидокси-7-азабензотриазол (также известный как HOAT).

Такие реакции обычно проводили в подходящем растворителе, таком как этилацетат, дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид или N-метилпирролидин-2-он, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин.

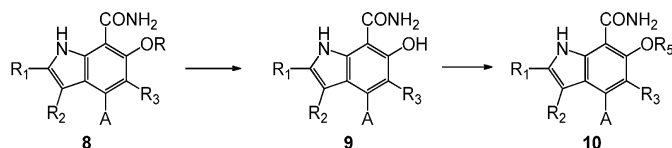
Другим примером реакции, показанной на схеме 2, которая может быть использована для получения соединения 7, где Q представляет собой SO₂CH=CHR₁₀, является обработка амина соединения 6 соответствующим 2-хлорэтансульфонилхлоридом в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или тетрагидрофуран, в присутствии основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин. В этом случае может быть образовано промежуточное соединение 2-хлорэтансульфонамид, которое в присутствии основания может подвергаться потере HCl с получением требуемого этенсульфонамида.

Другим примером реакции, показанной на схеме 2, которая может быть использована для получения соединения 7, где Q представляет собой 4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил или необязательно замещенный хиназолин-4-ил, является осуществление взаимодействия амина соединения 6 с циануровым хлоридом или необязательно замещенным 4-хлорхиназолином, соответственно в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат калия.

Другим примером реакции, показанной на схеме 2, которая может быть использована для получения соединения 7, где Q представляет собой CN, является осуществление взаимодействия амина соединения 6 с цианогенбромидом в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат цезия.

Определенные соединения формулы (Ia) могут быть получены из определенных других соединений формулы (Ia) с применением способов, показанных на схеме 3.

Схема 3

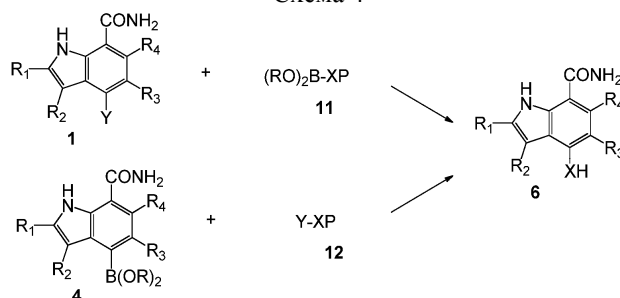


Соединение 8, где R представляет собой необязательно замещенную бензильную группу (которая

является примером соединения формулы (Ia), может быть превращено в соответствующее гидроксисоединение 9 (также пример соединения формулы (Ia)) с применением способов, хорошо известных в литературе, например обработкой азотом в присутствии соответствующего катализатора, такого как палладированный уголь, в подходящем растворителе, таком как этанол или (где R представляет собой параметоксibenзил), обработкой сильной кислотой, такой как трифторуксусная кислота, в соответствующем растворителе. Соединение 9 может быть дополнительно превращено в другое соединение формулы (Ia), представленное соединением 10, обработкой алкилирующим агентом, таким как необязательно замещенный сложный эфир алкилбромида, алкилхлорида, алкилиодида или алкилсульфоната, в подходящем растворителе и в присутствии подходящего основания, такого как карбонат калия.

Определенные промежуточные соединения 6 схемы 2 могут быть получены с применением способов, аналогичных показанным на схеме 1, как показано на схеме 4.

Схема 4



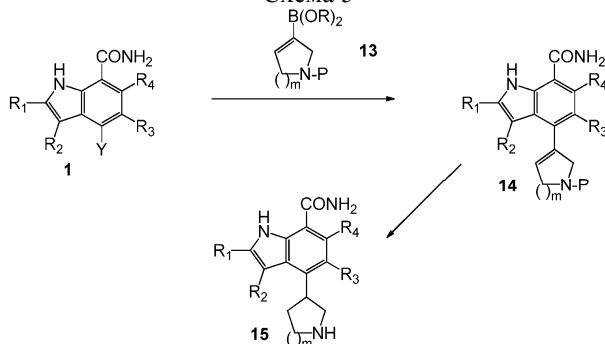
Путем осуществления взаимодействия соединения 1 с бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты соединения 11 (где XP является аналогичным XH на схеме 2; P может быть или H, или подходящей аминозащитной группой, такой как, например, трет-бутилоксикарбонил (Boc) или бензилоксикарбонил (Cbz), которые хорошо известны в литературе как защитные группы для аминов) с применением сочетания Сузуки-Мияура, как описано выше (схема 1), может быть обеспечено соответствующее соединение 6 после удаления защитной группы P, если необходимо. Если P в соединении 11 представляет собой H, соединение 6 может быть прямо получено.

По аналогии со способами, представленными на схеме 1, альтернативный способ получения соединения 6 схемы 2 также показан на схеме 4. Путем осуществления взаимодействия сложного эфира бороновой кислоты или бороновой кислоты соединения 4 схемы 1 с соединением 12, где Y представляет собой подходящую уходящую группу, такую как Br, Cl или трифторсульфонилокси, с применением сочетания Сузуки-Мияура, как описано выше, также получали соединение 6. Как описано выше, P может быть или H, или подходящей защитной группой, в этом случае снятие защитных групп может обеспечивать соединение 6.

Также, соединение 11 может быть получено из соединения 12 с применением такого же способа, описанного для получения соединения 4 из соединения 1 (схема 1).

Соединения 15, которые являются примерами соединений 6 схемы 2, могут быть получены с применением способов, показанных на схеме 5.

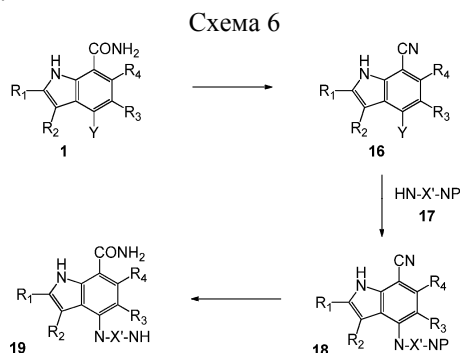
Схема 5



Путем осуществления взаимодействия соединения 1 со сложным эфиром винилбороновой кислоты или бороновой кислоты соединения 13, где P представляет собой подходящую аминозащитную группу, такую как Boc или Cbz и m равно 1 или 2, с применением реакции Сузуки-Мияура, как описано выше (см. схему 1), может быть обеспечено соединение 14. Двойная связь дигидропиррольного (m=1) или тетрагидропиперидинового (m=2) кольца соединения 14 может быть восстановлена с применением способов, хорошо известных в литературе, например обработкой водородом в присутствии подходящего катализатора, такого как палладий, адсорбированный на угле, в подходящем растворителе, таком как метанол или этанол, с последующим удалением защитной группы с применением способов, хорошо известных в литературе, с получением соединения 15. (Если P представляет собой Cbz группу, удаление защитной группы может быть выполнено при той же реакции, что и восстановление двойной связи.) Альтернатив-

но, порядок стадий для превращения соединения 14 в соединение 15 может быть инвертирован: защитная группа Р может быть удалена с применением подходящего способа с последующим гидрированием двойной связи, как было описано.

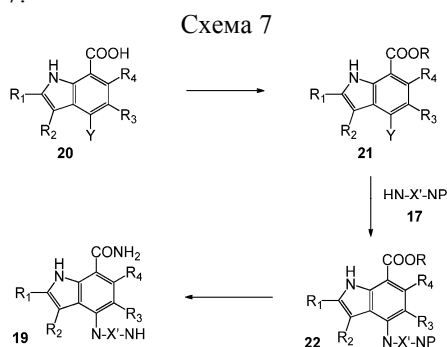
Соединения 19, которые представляют собой определенные соединения 6 схемы 2, могут быть получены, как показано на схеме 6.



Путем осуществления взаимодействия соединения 1 с дегидратирующим средством, таким как оксихлорид фосфора, с применением способов, хорошо известных в литературе, может быть обеспечено соединение 16. Обработкой соединения 16 подходящим монозащищенным диамином, таким как аминокпирролидин, аминокпиперидин, пиперазин, октагидропирролопиррол или октагидропирролопиридин (представлен HN-X'-NP, 17, где Р может представлять собой подходящую защитную группу, такую как Cbz или Boc), может быть обеспечено соответствующее соединение 18. Превращение соединения 16 в соединение 18 может быть выполнено с применением подходящего палладиевого катализатора, такого как, например, трис-(дибензилиденацетил)дипалладий, лиганда, такого как, например, 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-динафтил (также известный как BINAP) или 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантан (также известный как Xantphos), и основания, такого как карбонат цезия или трет-бутоксид натрия, в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, толуол, N,N-диметилацетамид или N-метилпирролидин-2-он. Эта реакция, обычно называемая сочетанием Бухвальда, хорошо известна в литературе (см., например, Surry, D. et al., *Angew. Chem.*, 47:6338 (2008), и цитируемые в настоящем описании ссылки). Нитрильный фрагмент соединения 18 может быть гидролизован до соответствующего амида обработкой при подходящих условиях, например нагреванием с концентрированной водной серной кислотой с получением соединения 19, которое представляет собой пример соединения 6 схемы 2. Защитная группа Р, если присутствует в соединении 18, может быть удалена в течение этой реакции или альтернативно может быть удалена до или после стадии нитрильного гидролиза с применением способов, хорошо известных в химической литературе.

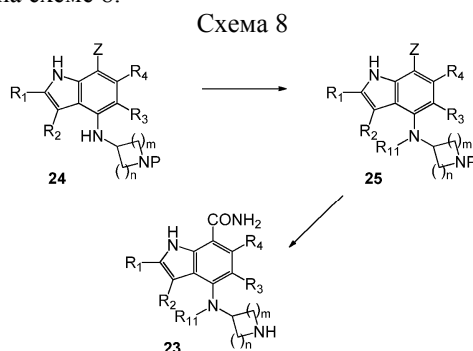
Будет отмечено, что в некоторых случаях соединение 18 или 19 может содержать хиральный центр, например, если соединение 17 представляет собой защищенный 3-аминопирролидин, 3-аминопиперидин, октагидропирролопиридин или несимметричный октагидропирролопиррол. В этих случаях соединение 18 или 19 может быть получено в рацемической форме с применением рацемического соединения 17 на стадии реакции сочетания Бухвальда. Альтернативно, соединение 18 или 19, которое содержит хиральный центр, может быть получено в энантиомерно чистой или энантиомерно обогащенной форме с применением энантиомерно чистого или энантиомерно обогащенного соединения 17 в течение стадии реакции сочетания Бухвальда. Альтернативно, в случаях, когда хиральный центр присутствует, энантиомерно чистое или энантиомерно обогащенное соединение 18 или 19 может быть получено из рацемического соединения 18 или 19 соответственно с применением способов оптического расщепления, хорошо известных в литературе, например селективной кристаллизацией диастереомерной соли, образованной с энантиомерно чистой или энантиомерно обогащенной кислотой, или методом хроматографии на хиральной неподвижной фазе.

Соединение 19, которое представляет собой определенные соединения 6 схемы 2, также могут быть получены, как показано на схеме 7.



Превращение карбоновой кислоты 20 в сложный эфир 21, такой как метиловый сложный эфир ($R=CH_3$) или этиловый сложный эфир ($R=C_2H_5$), может быть выполнено с применением хорошо известных способов, таких как обработка кислотным катализатором, таким как серная кислота, в подходящем спиртовом растворителе, таком как метанол или этанол. С применением процедуры сочетания по Бухвальду, описанной для схемы 6, соединение 21 может быть превращено в соединение 22. Сложный эфир карбоновой кислоты соединения 22 может быть превращен в соответствующий амид с получением соединения 19 (при необходимости с удалением защитной группы Р) с применением хорошо известных способов, таких как гидролиз сложного эфира, с применением подходящего основания, такого как водный гидроксид лития или гидроксид натрия, необязательно в подходящем соразтворителе, таком как метанол, этанол или тетрагидрофуран. Полученная в результате карбоновая кислота 22 ($R=H$) затем может быть превращена в амид 19 с применением способов, хорошо известных в литературе, например превращением карбоновой кислоты в соответствующий хлорангидрид обработкой оксалилхлоридом или тионилхлоридом, а затем обработкой аммиаком; или обработкой карбоновой кислоты аммиаком или хлоридом аммония в присутствии реагента сочетания, такого как дициклогексилкарбодиимид или N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид, в присутствии 1-гидроксибензотриазола или 1-гидрокси-7-азабензотриазола.

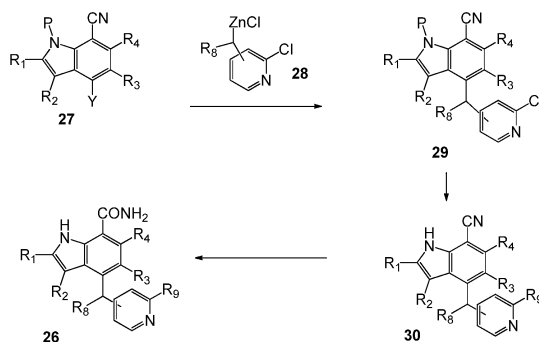
Определенные соединения 23 (которые являются примерами соединений 6 схемы 2) могут быть получены способом, показанным на схеме 8.



Соединение 24 (если Z представляет собой CN, что является примером соединения 18 схемы 6; или если Z представляет собой сложный эфир карбоновой кислоты, что является примером соединения 22 схемы 7; и m и n выбраны с образованием соответствующего пиперидинового или пирролидинового кольца) может быть превращено в соответствующее соединение 25 с применением способов, известных в литературе, таких как алкилирование с соответствующим алкилгалогенидом или обработкой соответствующим альдегидом или кетоном, а затем восстановлением промежуточного соединения иминия с применением подходящего восстановителя, такого как цианоборгидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия. Полученное в результате соединение 25 затем может быть превращено в соответствующее соединение 23 с применением соответствующих способов: например, если Z представляет собой CN, применяли способ, описанный для превращения соединения 18 в соединение 19 (схема 6); или если Z представляет собой сложный эфир карбоновой кислоты, применяли способ, описанный для превращения соединения 22 в соединение 19 (схема 7).

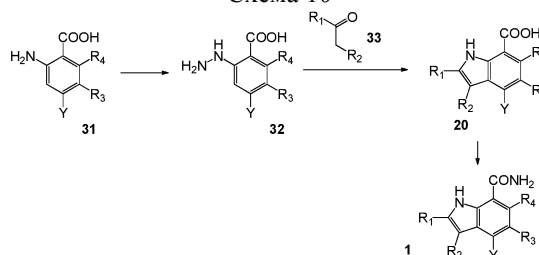
Соединения 14, которые являются примерами соединений формулы (Ia), могут быть получены способом, показанным на схеме 9. Соединение 27 (которое может быть получено внедрением подходящей защитной группы, такой как триметилсилилэтоксиметил, к соединению 16 схемы 6) может реагировать с подходящим цинкорганическим соединением, таким как соединение 28, в присутствии катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий, с получением соединения 29. Такое катализируемое палладием сочетание цинкорганических соединений, обычно известное как сочетание Негиши, является хорошо известным в химической литературе (см., например, Negishi, E. et al., Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Second Edition, p. 815, de Meijere, A. et al., eds., Wiley-VCH (2004)). Удаление защитной группы соединения 29 и осуществления взаимодействия с соответствующим органостаннаном, таким как $R_9Sn(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$, в присутствии катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий, может обеспечивать соединение 30. Такое катализируемое палладием сочетание оловоорганических соединений, обычно известное как сочетание Стилла, является хорошо известным в химической литературе (см., например, Stille, J., Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 25:508 (1986)). Превращение нитрила соединения 30 в карбоксамида при помощи гидролиза с применением способов, описанных на схеме 6, или связанных способов, может обеспечивать соединение 26. В случаях, если R_8 не представляет собой H, R_8 может присутствовать в цинкорганическом реагенте 28. Альтернативно, соединение 29, если R_8 представляет собой H, может быть превращено в соответствующее соединение 29, если R_8 представляет собой алкил, с применением способов, хорошо известных в литературе, например обработкой подходящим основанием, таким как бис-(триметилсилил)амид калия, с последующей обработкой подходящим алкилирующим агентом, таким как йодалкан.

Схема 9



Соединения 1 (см. схему 1), используемые при получении соединений формулы (Ia), и соединения 20, которые могут быть использованы при получении соединений 19 (см. схему 7), могут быть получены с применением процедур, показанных на схеме 10.

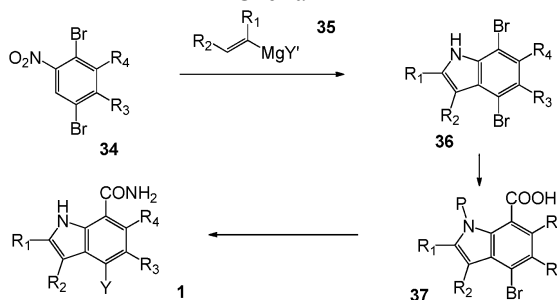
Схема 10



Замещенная 2-аминобензойная кислота 31 (известная в литературе или полученная с применением процедур, известных в литературе) может быть превращена в соответствующую 2-гидразинилбензойную кислоту 32 в виде соли хлористоводородной кислоты с применением способов, хорошо известных в литературе, например путем превращения в соответствующую соль диазония обработкой нитритом натрия в водной хлористоводородной кислоте, а затем восстановлением хлоридом олова(II). Осуществление взаимодействия соединения 32 с подходящим кетоном 33, таким как 2-бутанон или ацетон, в подходящем растворителе с соответствующим катализатором, например этаноле с хлористоводородной кислотой, толуоле с пара-толуолсульфоновой кислотой или трифторуксусной кислоте или уксусной кислоте (в случае, если растворитель также может служить в качестве катализатора), может обеспечивать соответствующий замещенный индол 20. Такая реакция обычно известна как синтез индолов по Фишеру и является хорошо известной в химической литературе (см., например, Hughes, D., Org. Prep. Proc. Int., 25:607 (1993)). Альтернативно, синтез индолов по Фишеру может быть проведен за две последовательные стадии: гидразин 32 может взаимодействовать с соответствующим кетоном или альдегидом 33 при подходящих условиях (например, в подходящем растворителе, таком как этанол или толуол, необязательно с подходящим катализатором, таким как пара-толуолсульфоновая кислота) с образованием гидразонового промежуточного соединения, которое может быть выделено, а затем может далее реагировать при подходящих условиях (например, этанол с хлористоводородной кислотой, уксусная кислота с хлоридом цинка или толуол с трифторуксусной кислотой) с получением соединения 20. Карбоновая кислота соединения 20 может быть превращена в карбоксаимид соединения 1 с применением способов, описанных для превращения соединения 22 (R=H) в соединение 19 на схеме 7.

Альтернативный способ получения соединения 1 показан на схеме 11.

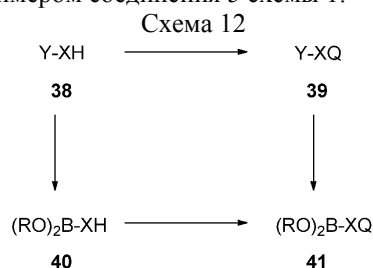
Схема 11



Дибромнитробензол 34 может быть обработан соответствующим винильным магнийорганическим реагентом 35 ($Y' = Br$ или Cl) с получением замещенного индола 36. Этот способ, традиционно называемый индольный синтез Бартоли, хорошо известен в химической литературе (см., например, Bartoli, G. et al., Tetrahedron Lett., 30:2129 (1989) and Dobson, D. et al., Synlett, 79 (1992)). Соединение 36 может быть превращено в соответствующее соединение 37 ($P=H$, соединение 20 схем 7 и 9) обработкой подходящим

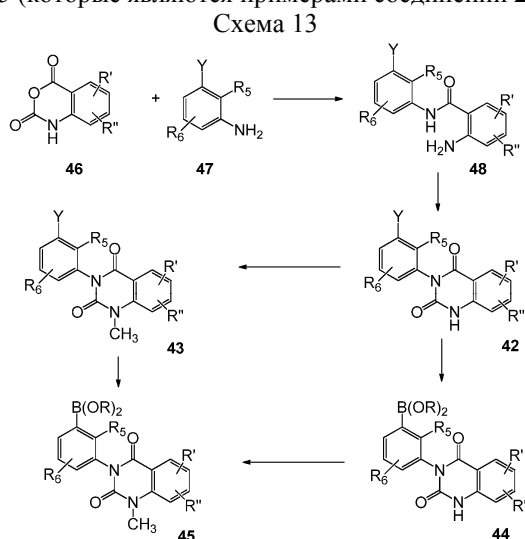
литийорганическим реагентом, таким как *n*-бутиллитий, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, а затем обработкой диоксидом углерода, затем водной кислотой для нейтрализации карбоксилата промежуточного соединения. Необязательно, азот индола соединения 36 может быть защищен с применением способов, хорошо известных в литературе, например алкилированием 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорида с получением соответствующего производного 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM), а затем превращением в соответствующую карбоновую кислоту 37 (P=SEM), как описано. Карбоновая кислота соединения 37 затем может быть превращена в карбоксамид соединения 1 с применением способов, описанных для такого превращения на схеме 7. Если полученный таким образом карбоксамид получают из соединения 37, где Р представляет собой защитную группу, снятие защитных групп с применением подходящих способов, известных в литературе, затем может обеспечивать соединение 1.

Как показано на схеме 12, соединение 38 может быть превращено в соединение 39, которое является примером соединения 2 схемы 1. Аналогичным образом, соединение 40 может быть превращено в соединение 41, которое является примером соединения 5 схемы 1.



На схеме 12 Y представляет собой соответствующую группу, такую как Br, Cl или трифторметансульфонилокси; (RO)₂B представляет собой бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты; и XH представляет собой группу А формулы (Ia), присоединенную к индольному фрагменту формулы (Ia) при помощи связи с бензольным или пиридиновым кольцом А, но где Q₁ (если присутствует) заменен NHR₇ или C(R₁₀)₂NHR₇ или Q₂ (если присутствует) заменен H; и Q представляет собой группу Q₂, C(O)(C₁₋₄алкил, замещенный R₆), C(O)(C₃₋₆циклоалкил, замещенный R₆), дихлортриазинил или хиназолин-4-ил, замещенный R₆. Превращение соединения 38 в соединение 39 и превращение соединения 40 в соединение 41 может быть выполнено с применением таких же способов, которые описаны для аналогичных превращений соединения 6 в соединение 7 на схеме 2. Также, превращение соединения 38 в соединение 40 и превращение соединения 39 в соединение 41 может быть выполнено с применением способов, которые описаны для превращений соединения 1 в соединение 4 на схеме 1.

На схеме 13 показано получение соединений 42 и 43 (которые являются примерами соединений 5 схемы 1) и соединений 44 и 45 (которые являются примерами соединений 2 схемы 1).

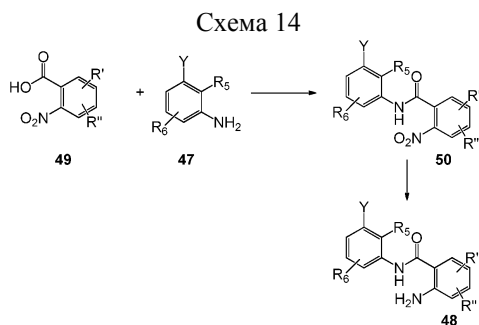


Изатоновый ангидрид 46 (где R' и R'' представляют необязательные заместители, выбранные из F, Cl, CH₃, CN и OCH₃) может взаимодействовать с замещенным анилином 47 с получением амида 48. Такие реакции могут быть проведены при различных условиях, например нагреванием в подходящем растворителе или нагреванием в присутствии реагента, такого как триметилалюминий. Соединение 48 может быть превращено в замещенный хиназолиндион 42, например, обработкой в подходящем растворителе фосгеном или бис-(трихлорметил)карбонатом (трифосгеном). Необязательно, соединение 42 может быть превращено в соответствующее соединение 44 с применением способов, описанных для превращения соединения 1 в соединение 4 на схеме 1. Альтернативно, соединение 42 необязательно может быть

превращено в соединение 43 с применением способов, хорошо известных в химической литературе, например обработкой алкилирующим средством, таким как йодметан, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат цезия. Соединение 43 затем может быть превращено в соответствующее соединение 45 с применением тех же способов, описанных выше. Соединение 44 также может быть необязательно превращено в соответствующее соединение 45 способами, подобными описанным для превращения соединения 42 в соединение 43.

Если R_5 соединения 42, 43, 44 или 45 отлично от водорода, соединения 42, 43, 44 или 45 проявляют хиральность, называемую атропоизомерия из-за затрудненного вращения вокруг простой связи, соединяющей замещенное фенильное кольцо с хиनाзолиндионовым фрагментом и существуют в виде двух энантиомеров. Такие энантиомерные атропоизомеры могут быть выделены в виде отдельных соединений, которые являются устойчивыми к взаимопревращению при нормальных условиях хранения. При необходимости, соединение 42, 43, 44 или 45 может быть расщеплено на отдельные энантиомерные атропоизомеры, например, методом хроматографии на хиральной неподвижной фазе. Отделенный энантиомерный атропоизомер соединения 42 или соединения 43 затем необязательно может быть превращен в устойчивый энантиомерный атропоизомер соединения 44 или соединения 45 соответственно, как описано выше.

Альтернативный синтез соединения 48 схемы 13 показан на схеме 14. Замещенная 2-нитробензойная кислота 49 может быть превращена в соединение 50 с применением хорошо известных реакций образования амидной связи, например превращением соединения 49 в соответствующий хлорид карбоновой кислоты и реакцией с замещенным анилином 47 или прямой реакцией соединения 49 и соединения 47 в присутствии соответствующего реагента сочетания, такого как O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU) или смесь 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (EDC) и 1-гидроксibenзотриазола гидрата (HOBt), с применением способов, хорошо известных в литературе. Нитрогруппа соединения 50 затем может быть восстановлена с применением одного из широкого спектра способов, известных в литературе, с получением соединения 48.



Другие примеры соединений 2 и 5 схемы 1 и соединений 11 и 12 схемы 4 известны в литературе или могут быть получены с применением способов, известных в литературе. Например, в патенте США № 8084620 описано получение некоторого количества таких соединений, применимых при получении соединений формулы (Ia).

Определенные соединения формулы (Ia) могут проявлять затрудненное вращение вокруг связи, соединяющей группу А с индольным кольцом. В некоторых случаях затрудненное вращение может быть таким, что два изомера вокруг такой связи, известные как атропоизомеры, могут быть выделены в виде отдельных соединений, которые устойчивы к взаимопревращению при обычных условиях хранения и обработки. Случаи, в которых может наблюдаться такое затрудненное вращение, являются случаями, в которых R_3 не представляет собой водород и где А представляет собой замещенное бензольное или пиридиновое кольцо, несущее заместитель R_5 , который также не представляет собой водород, или где R_3 не представляет собой водород и где А представляет собой, например, замещенную 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ильную, замещенную 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ильную, замещенную 1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с]хинолин-7-ильную, замещенную изоиндолин-4-ильную, замещенную 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ильную, замещенную 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]тиазин-8-ильную, замещенную индолин-4-ильную или замещенную 2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-9-ильную группу. В таких случаях соединения формулы (Ia) могут быть получены в рацемической или скалемической форме и два атропоизомера могут быть разделены с применением способов, известных в литературе, например, методом хроматографии на хиральной неподвижной фазе.

Аналогичным образом, соединение 6 схем 2 и 4 также может проявлять затрудненное вращение вокруг связи, соединяющей группу ХН с индольным кольцом, и может быть выделено в виде отдельных соединений, которые устойчивы к взаимопревращению при обычных условиях хранения и обработки. Случаи, в которых может наблюдаться такое затрудненное вращение, являются случаями, в которых R_3 не представляет собой водород и где ХН представляет собой замещенное бензольное или пиридиновое кольцо, несущее заместитель R_3 , который также не представляет собой водород, или где R_3 не представ-

ляет собой водород и где ХН представляет собой, например, необязательно замещенную 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ильную, необязательно замещенную 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ильную, необязательно замещенную 1a,2,3,7b-тетрагидро-1Н-циклопропа[с]хинолин-7-ильную, необязательно замещенную изоиндолин-4-ильную, необязательно замещенную 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-8-ильную, необязательно замещенную 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]тиазин-8-ильную, необязательно замещенную индолин-4-ильную или необязательно замещенную 2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-9-ильную группу. В таких случаях соединение 6 может быть получено в рацемической или скалемической форме, как показано на схеме 4, и два атропоизомера соединения 6 могут быть разделены с применением способов, известных в литературе, например методом хроматографии на хиральной неподвижной фазе. Отделенный энантиомерный атропоизомер затем может быть превращен в простой энантиомер соединения 7, которое представляет собой определенные соединения формулы (Ia), как показано на схеме 2.

В некоторых случаях, если для превращения промежуточного соединения в другое промежуточное соединение или соединение формулы (Ia) необходимо более одной реакции синтеза, порядок индивидуальных стадий может быть изменен. Один пример показан на схеме 12. Превращение соединения 38 в соединение 41 может быть выполнено путем (1) превращения амина соединения 38 в замещенный амин соединения 39, затем путем (2) превращения группы Y соединения 39 в бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты соединения 41. Альтернативно, такое же превращение соединения 38 в соединение 41 может быть выполнено путем (1) превращения группы Y соединения 38 в бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты соединения 40, затем путем (2) превращения амина соединения 40 в замещенный амин соединения 41. Такие случаи будут приняты во внимание специалистом в области органического синтеза.

Примеры

Соединения по настоящему изобретению и промежуточные соединения, используемые при получении соединений по настоящему изобретению, могут быть получены с применением способов, представленных в следующих примерах, и родственных способов. Подразумевается, что способы и условия, используемые в этих примерах, и фактические соединения, полученные в этих примерах, не являются ограничивающими, а предназначены для демонстрации того, как соединения по настоящему изобретению могут быть получены. Исходные вещества и реагенты, используемые в этих примерах, если не получены процедурой, описанной в настоящем документе, обычно являются или коммерчески доступными, или описаны в химической литературе, или могут быть получены с применением процедур, описанных в химической литературе. Настоящее изобретение дополнительно определено в следующих примерах. Следует понимать, что примеры представлены только в качестве иллюстрации. Из вышеуказанного обсуждения и примеров специалист настоящей области техники может выявить самые главные характеристики настоящего изобретения и без отклонения от его сущности и объема может делать различные изменения и модификации для адаптации настоящего изобретения к различным применениям и условиям. В результате этого настоящее изобретение не ограничено иллюстративными примерами, изложенными ниже в настоящем описании, а скорее определено приложенной формулой изобретения.

В представленных примерах выражение "сушили и концентрировали" обычно относится к удалению большей части остаточной воды из раствора в органическом растворителе с применением или безводного сульфата натрия, или сульфата магния, с последующей фильтрацией и удалением растворителя из фильтрата (обычно при пониженном давлении и при температуре, подходящей для стабильности полученного вещества). Колоночную хроматографию обычно проводили с применением методики флеш-хроматографии (Still, W. et al., J. Org. Chem., 43:2923 (1978)) или с расфасованными картриджами с силикагелем с применением хроматографического аппарата ISCO среднего давления (Teledyne Corporation), элюировали растворителем или указанной смесью растворителей. Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) проводили с применением колонки с обращенной фазой (Waters SunFire C₁₈, Waters XBridge C₁₈, PHENOMENEX® Axia C₁₈, YMC S5 ODS или т. п.) такого размера, который соответствует количеству вещества, которое разделяли, обычно элюировали с градиентом увеличения концентрации метанола или ацетонитрила в воде также с содержанием 0,05 или 0,1% трифторуксусной кислоты или 10 мМ ацетата аммония при скорости элюирования, подходящей для размера колонки и осуществляемого разделения. Сверхкритическую жидкостную хроматографию (SFC), форму нормальной фазы ВЭЖХ с применением подвижной фазы, содержащей сверх- или субкритический жидкий CO₂ и полярные органические модификаторы, такие как спирты, использовали для разделения хиральных соединений. (White, C. et al., J. Chromatography A, 1074:175 (2005)). Хиральное разделение методом СФХ энантиомеров или диастереомеров проводили с применением условий, описанных для отдельных случаев. Масс-спектральные данные получали методом жидкостной хроматографии-масс-спектропии с применением ионизации электрораспылением. Химические названия устанавливали с применением CHEMDRAW® Ultra, version 9.0.5 (CambridgeSoft).

Использовали следующие сокращения:

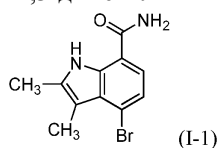
AcCN - ацетонитрил,

BINAP - 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил,

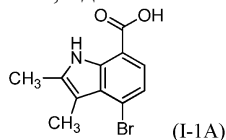
BOP - (бензотриазол-1-илокси)-трис-(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат,

DCM - дихлорметан,
 DDQ - 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон,
 DIEA - диизопропилэтиламин,
 DMF - N,N-диметилформамид,
 DMSO - диметилсульфоксид,
 dppf - 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен,
 EDC - 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида гидрохлорид,
 EtOAc - этилацетат,
 ч - час(ы),
 НАТУ - О-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат,
 НОВТ - 1-гидроксibenзотриазола гидрат,
 MeCN - ацетонитрил,
 MeOH - метанол,
 мин - минута(ы),
 NBS - N-бромсукцинимид,
 PdCl₂(dppf) - 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II),
 Pd₂(dba)₃ - трис-(добензилиденацетон)дипалладий,
 Pd(PPh₃)₄ - тетраakis(трифенилфосфин)палладий,
 TFA - трифторуксусная кислота,
 THF - тетрагидрофуран,
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,
 г - грамм(ы),
 мл - миллилитр(ы),
 мкл - микролитр(ы),
 ммоль - миллимоль(и).

Промежуточное соединение 1. 4-Бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид



Промежуточное соединение 1А. 4-Бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоновая кислота

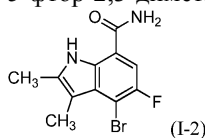


Суспензию гидрохлорида 4-бром-2-гидразинилбензойной кислоты [получали согласно патенту США № 8084620, промежуточное соединение 46-1, стадия 1] (5,87 г, 21,9 ммоль) в уксусной кислоте (73 мл) при 75°C обрабатывали 2-бутанолом (9,8 мл, 110 ммоль). Смесь нагревали на масляной бане при 110°C. Через 18 ч смесь концентрировали в вакууме с получением темно-коричневого твердого вещества. Остаток суспендировали в EtOAc и нерастворимое вещество собирали фильтрацией, промывали EtOAc и сушили на воздухе. Фильтраты концентрировали и остаток снова суспендировали в EtOAc. Дополнительное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали EtOAc и сушили на воздухе. Два твердых вещества объединяли с получением 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества (4,63 г, выход 79%). ЖХМС (M+H)⁺ m/z 268, 270. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.29-12.97 (m, 1H), 10.87 (br. s., 1H), 7.48 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.20 (d, J=8.1 Гц, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

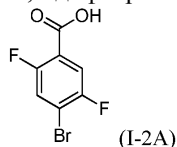
Промежуточное соединение 1.

Смесь 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоновой кислоты (4,63 г, 17,3 ммоль), EDC (4,97 г, 25,9 ммоль) и НОВТ (3,44 г, 22,5 ммоль) в THF (276 мл) и DCM (69 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем обрабатывали 28% водным гидроксидом аммония (5,38 мл, 138 ммоль). Полученную в результате суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 суток. Смесь концентрировали и остаток разделяли между водой и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу снова экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали с получением 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (3,34 г, выход 72%). Масс-спектр m/z 267, 269 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.48-7.31 (m, 2H), 7.14 (d, J=7.9 Гц, 1H), 2.39 (d, J=0.4 Гц, 3H), 2.34 (s, 3H).

Промежуточное соединение 2. 4-Бром-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксаимид

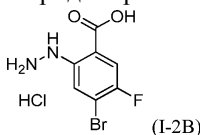


Промежуточное соединение 2А. 4-Бром-2,5-дифторбензойная кислота



Раствор 1,4-дибром-2,5-дифторбензола (640 мг, 2,35 ммоль) в сухом диэтиловом эфире (10 мл), охлажденном на бане сухой лед-ацетон, обрабатывали по каплям 2,5 М н-бутиллитием в гексане (1,04 мл, 2,59 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем обрабатывали куском сухого льда. Охлаждающую баню удаляли через 5 мин и смесь перемешивали еще 30 мин при нагревании до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли и дважды промывали насыщенным водным NaHCO₃. Объединенные водные фазы подкисляли 1 М водной HCl, дважды экстрагировали DCM и объединенные органические фазы сушили и концентрировали с получением 4-бром-2,5-дифторбензойной кислоты в виде белого твердого вещества (297 мг, выход 53%).

Промежуточное соединение 2В. Гидрохлорид 4-бром-5-фтор-2-гидразинилбензойной кислоты

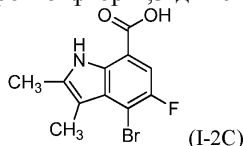


Смесь 4-бром-2,5-дифторбензойной кислоты (2,50 г, 10,6 ммоль) и гидразина (3,81 мл, 121 ммоль) в N-метил-2-пирролидиноне (2 мл) нагревали при 95°C в течение 4 ч. Охлажденную смесь выливали в энергично перемешиваемую 6 М водную HCl (400 мл), которую охлаждали на бане NaCl-лед. Полученный в результате осадок собирали фильтрацией, промывали 6 М водной HCl (200 мл) и сушили в вакууме с получением гидрохлорида 4-бром-5-фтор-2-гидразинилбензойной кислоты в виде желтого твердого вещества (1,88 г, 71% чистоты, выход 44%), используемого без дополнительной очистки.

Альтернативный синтез гидрохлорида 4-бром-5-фтор-2-гидразинилбензойной кислоты.

Суспензию 2-амино-4-бром-5-фторбензойной кислоты (10,0 г, 42,7 ммоль) в смеси 37% водной HCl (42,7 мл) и воды (14,3 мл), охлажденной на бане NaCl-лед, обрабатывали по каплям раствором нитрита натрия (3,24 г, 47,0 ммоль) в воде (15,7 мл). После завершения добавления смесь перемешивали еще в течение 30 мин. По каплям добавляли раствор хлорида олова(II) дигидрата (28,9 г, 128 ммоль) в 37% водной HCl (27,5 мл). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Густую суспензию фильтровали и собранный осадок тщательно промывали водой и сушили всю ночь при пониженном давлении. Собранный твердый материал измельчали в порошок с MeOH с обработкой ультразвуком и осадок собирали фильтрацией, промывали MeOH и сушили. Фильтрат концентрировали и остаток измельчали в порошок с DCM. Полученный в результате осадок собирали фильтрацией, сушили и две партии осадка объединяли с получением гидрохлорида 4-бром-5-фтор-2-гидразинилбензойной кислоты в виде белого твердого вещества (5,37 г, выход 44%). Масс-спектр m/z 249, 251 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 2С. 4-Бром-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоновая кислота

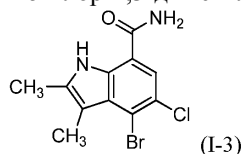


Перемешиваемую суспензию гидрохлорида 4-бром-5-фтор-2-гидразинилбензойной кислоты (1,00 г, 3,50 ммоль) в уксусной кислоте (11,7 мл) обрабатывали 2-бутанолом (1,26 мл, 14,0 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 75°C в течение 30 мин с образованием коричневого раствора, затем дополнительно нагревали при 110°C. Через 16 ч смесь концентрировали и остаток суспендировали в EtOAc. Осадок собирали фильтрацией, промывали EtOAc и сушили на воздухе. Фильтраты концентрировали и остаток суспендировали в EtOAc с образованием дополнительного осадка, который собирали фильтрацией, промывали EtOAc и сушили на воздухе. Два собранных осадка объединяли с получением 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества (0,515 г, выход 51%). Масс-спектр m/z 286, 288 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.84-12.75 (m, 1H), 10.96 (s, 1H), 7.45 (d, J=9.7 Гц, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

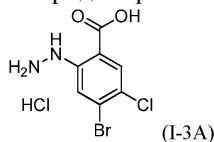
Промежуточное соединение 2.

Исходя из процедуры, используемой на конечной стадии получения промежуточного соединения 1, 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоновую кислоту превращали в 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид с 75% выходом. Масс-спектр m/z 285, 287 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.62-7.44 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

Промежуточное соединение 3. 4-Бром-5-хлор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид

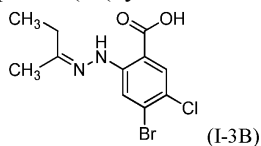


Промежуточное соединение 3А. Гидрохлорид 4-бром-5-хлор-2-гидразинилбензойной кислоты



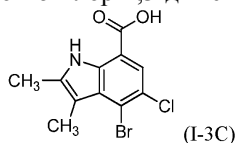
Исходя из альтернативной процедуры, используемой для получения 4-бром-5-фтор-2-гидразинилбензойной кислоты, HCl соли [промежуточное соединение 2В], 2-амино-4-бром-5-хлорбензойную кислоту превращали в гидрохлорид 4-бром-5-хлор-2-гидразинилбензойной кислоты с 39% выходом. Масс-спектр m/z 265, 267, 269 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.82 (b, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (s, 1H).

Промежуточное соединение 3В. 4-Бром-2-(2-(бутан-2-илиден)гидразинил)-5-хлорбензойная кислота



Перемешиваемую суспензию гидрохлорида 4-бром-5-хлор-2-гидразинилбензойной кислоты (1,50 г, 4,97 ммоль) в уксусной кислоте (16,6 мл) обрабатывали при комнатной температуре 2-бутанолом (1,34 мл, 14,9 ммоль). Смесь нагревали на масляной бане до 75°C в течение 30 мин, затем нагревали при 110°C. Через 16 ч смесь концентрировали в вакууме и остаток суспендировали в EtOAc. Осадок собирали фильтрацией, промывали EtOAc и сушили на воздухе с получением 4-бром-2-(2-(бутан-2-илиден)гидразинил)-5-хлорбензойной кислоты в виде желтого твердого вещества (0,574 г, выход 36%). Масс-спектр m/z 319, 321, 323 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.59 (br. s., 1H), 10.66 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 2.33 (q, J=7.5 Гц, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.09 (t, J=7.4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 3С. 4-Бром-5-хлор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоновая кислота

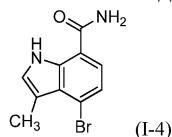


Смесь 4-бром-2-(2-(бутан-2-илиден)гидразинил)-5-хлорбензойной кислоты (0,574 г, 1,80 ммоль) и TFA (1,11 мл, 14,4 ммоль) в толуоле (4,6 мл) нагревали при 90°C. Через 21 ч смесь концентрировали в вакууме и остаток суспендировали в EtOAc. Осадок собирали фильтрацией, промывали EtOAc и сушили на воздухе с получением 4-бром-5-хлор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоновой кислоты в виде твердого вещества темного цвета (0,373 г, выход 69%). Масс-спектр m/z 302, 304, 306 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.40 (br. s., 1H), 11.06 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

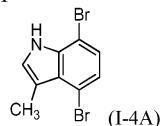
Промежуточное соединение 3.

Исходя из процедуры, используемой на конечной стадии получения промежуточного соединения 1, 4-бром-5-хлор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоновую кислоту превращали в 4-бром-5-хлор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид с 82% выходом. Масс-спектр m/z 301, 303, 305 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Промежуточное соединение 4. 4-Бром-3-метил-1H-индол-7-карбоксамид

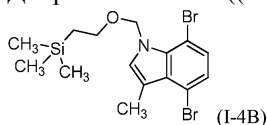


Промежуточное соединение 4А. 4,7-Дибром-3-метил-1Н-индол



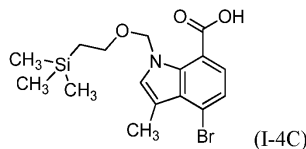
Раствор 1,4-дибром-2-нитробензола (4,60 г, 16,4 ммоль) в THF (66 мл), охлажденный при -78°C , обрабатывали в течение 10 мин 0,5 М (Е)-проп-1-енилмагния бромидом в THF (98,2 мл, 49,1 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь обрабатывали насыщенным водным NH_4Cl (100 мл), затем водой и 1 М водной HCl (до значения pH приблизительно 1-2), затем экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (120 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 5-25%) с получением 4,7-дибром-3-метил-1Н-индола (1,75 г, выход 37%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.16 (1H, br. s.), 7.16 (2H, s), 7.09 (1H, s), 2.57 (3H, d, $J=1.1$ Гц).

Промежуточное соединение 4В. 4,7-Дибром-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол



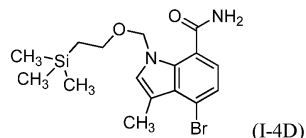
Суспензию гидрида натрия (60% в минеральном масле, 0,254 г, 6,36 ммоль) в THF (18,4 мл), охлажденную при 0°C , обрабатывали частями раствором 4,7-дибром-3-метил-1Н-индола (1,75 г, 6,06 ммоль) в THF (1,8 мл), затем 2-(триметилсилил)этоксиметилхлоридом (1,19 мл, 6,06 ммоль). Смесь становилась светло-желтым раствором, который перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь затем обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (80 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-5%) с получением 4,7-дибром-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индола в виде светло-желтого масла (2,4 г, выход 95%). Масс-спектр m/z 417, 419, 421 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.21-7.16 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.99 (d, $J=0.9$ Гц, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.50 (dd, $J=8.6, 7.7$ Гц, 2H), 2.53 (d, $J=0.9$ Гц, 3H), 0.92-0.86 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

Промежуточное соединение 4С. 4-Бром-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-карбоновая кислота



Раствор 4,7-дибром-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индола (2,30 г, 5,49 ммоль) в THF (27,4 мл) при -78°C обрабатывали 2,5 М н-бутиллитием в гексане (2,33 мл, 5,82 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, затем барботировали диоксидом углерода в течение 15 мин. Смесь затем нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 4 ч и обрабатывали водой. Значение pH доводили до 2-3 1 М водной HCl и смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили и концентрировали с получением неочищенной 4-бром-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-карбоновой кислоты в виде коричневого масла (2,0 г, выход 95%), используемого без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 4D. 4-Бром-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-карбоксамид



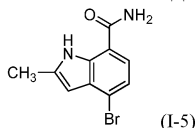
Исходя из процедуры, используемой на конечной стадии получения промежуточного соединения 1, 4-бром-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-карбоновую кислоту превращали в 4-бром-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-карбоксамид с 36% выходом. Масс-спектр m/z 405, 407 ($\text{M}+\text{Na}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.91 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, $J=0.9$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.11 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.25 (dd, $J=8.7, 7.6$ Гц, 2H), 2.47 (d, $J=0.9$ Гц, 3H), 0.77-0.71 (m, 2H), -0.09 (s, 9H).

Промежуточное соединение 4.

Раствор 4-бром-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-карбоксамид (0,72 г, 1,88 ммоль), 1,0М тетра-н-бутиламмоний фторида в THF (5,63 мл, 5,63 ммоль) и этилендиамина (0,761 мл, 11,3 ммоль) в DMF (9,4 мл) нагревали при 45°C в течение 4 суток. Добавляли дополнительное количество тетра-н-бутиламмоний фторида (2 мл) и смесь нагревали при 50°C . Через 5 суток добавляли дополни-

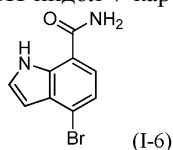
тельное количество этилендиамина (4,0 мл) и смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали водой и 1 М водным HCl и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали последовательно насыщенным водным NaHCO₃ и соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (24 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 30-60%) с получением 4-бром-3-метил-1H-индол-7-карбоксамид в виде не совсем белого твердого вещества (0,35 г, выход 74%). Масс-спектр m/z 253, 255 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10.24 (br. s., 1H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.15 (d, J=1.1 Гц, 1H), 2.60 (d, J=1.1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 5. 4-Бром-2-метил-1H-индол-7-карбоксамид

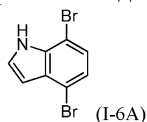


4-Бром-2-метил-1H-индол-7-карбоксамид получали на основании процедур, используемых для получения промежуточного соединения 4, но с замещением проп-1-ен-2-илмагния хлорида (Е)-проп-1-енилмагния хлоридом. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.18 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.49 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.20 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.16 (dd, J=2.2, 0.9 Гц, 1H), 2.44 (d, J=0.4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 6. 4-Бром-1H-индол-7-карбоксамид

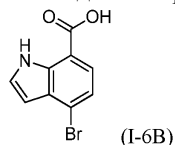


Промежуточное соединение 6А. 4,7-Дибром-1H-индол



Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 4А, но с замещением винилмагния бромида (Е)-проп-1-енилмагния бромидом, 1,4-дибром-2-нитробензол превращали в 4,7-дибром-1H-индол в виде коричневого масла с 47% выходом. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.73 (br. s., 1H), 7.54 (t, J=2.9 Гц, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.53 (dd, J=3.1, 2.0 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 6В. 4-Бром-1H-индол-7-карбоновая кислота

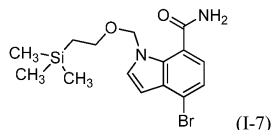


Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 4С, 4,7-дибром-1H-индол превращали в 4-бром-1H-индол-7-карбоновую кислоту с 82% выходом. Масс-спектр m/z 238, 240 (M-H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.22 (br. s., 1H), 11.41 (br. s., 1H), 7.66 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.9 Гц, 1H), 6.52 (dd, J=3.1, 2.2 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 6.

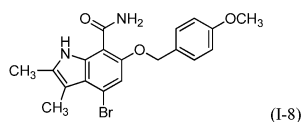
Исходя из процедуры, используемой на конечной стадии получения промежуточного соединения 1, 4-бром-1H-индол-7-карбоновую кислоту превращали в 4-бром-1H-индол-7-карбоксамид с 71% выходом. Масс-спектр m/z 239, 241 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.44 (br. s., 1H), 8.11 (br. s., 1H), 7.62 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.30 (d, J=7.9 Гц, 1H), 6.45 (dd, J=3.1, 2.0 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 7. 4-Бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-карбоксамид

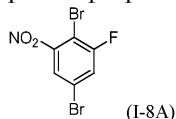


Исходя из процедур, используемых на стадиях В - D получения промежуточного соединения 4, 4,7-дибром-1H-индол (промежуточное соединение 6А) превращали в 4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1H-индол-7-карбоксамид в виде твердого вещества. Масс-спектр m/z 369, 371 (M+H)⁺, 391, 393 (M+Na)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.64 (d, J=3.3 Гц, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.20 (d, J=7.9 Гц, 1H), 6.53 (d, J=3.3 Гц, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 0.82-0.69 (m, 2H), -0.09 (s, 9H).

Промежуточное соединение 8. 4-Бром-6-((4-метоксибензил)окси)-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид

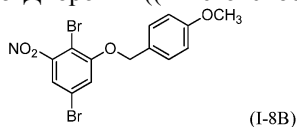


Промежуточное соединение 8А. 2,5-Дибром-1-фтор-3-нитробензол



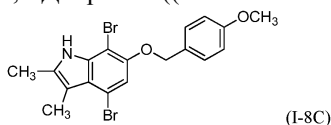
Смесь бромида меди(II) (0,713 г, 3,19 ммоль) и трет-бутилнитрита (0,556 мл, 4,68 ммоль) в ацетонитриле (5,67 мл) нагревали при 60°C в течение 10 мин, затем обрабатывали по каплям раствором 4-бром-2-фтор-6-нитроанилина (0,500 г, 2,13 ммоль) в ацетонитриле (8,51 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали 1 М водной HCl и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали последовательно насыщенным водным NaHCO₃ и соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (40 г), элюировали EtOAc-гексаном (5%) с получением 2,5-дибром-1-фтор-3-нитробензола в виде не совсем белого твердого вещества (0,534 г, выход 84%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.25 (t, J=2.0 Гц, 1H), 8.15 (dd, J=8.4, 2.2 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 8В. 2,5-Дибром-1-((4-метоксибензил)окси)-3-нитробензол



Суспензию гидрида натрия (60% в минеральном масле, 0,637 г, 15,9 ммоль) в THF (76 мл) обрабатывали (4-метоксифенил)метанолом (1,89 г, 13,7 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь обрабатывали 2,5-дибром-1-фтор-3-нитробензолом (3,40 г, 11,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли воду и насыщенный водный NH₄Cl и смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток кристаллизировали из EtOAc-гексана с получением желтого твердого вещества (0,879 г). Фильтрат из собранных твердых веществ концентрировали и подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (80 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент стадии 5-20%) с получением, после кристаллизации из EtOAc-гексана, дополнительного количества желтого твердого вещества (0,536 г). Фильтрат объединяли с дополнительным загрязненным веществом, восстановленным из элюата колоночной хроматографии, и кристаллизацию повторяли три раза с получением дополнительных желтых твердых веществ. Все твердые вещества объединяли с получением 2,5-дибром-1-((4-метоксибензил)окси)-3-нитробензола (2,28 г, 48%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.74 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.42 (d, J=8.6 Гц, 2H), 6.99 (d, J=8.8 Гц, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

Промежуточное соединение 8С. 4,7-Дибром-6-((4-метоксибензил)окси)-2,3-диметил-1Н-индол

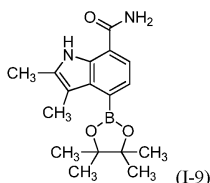


Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 4А, но с замещением (Е)-бут-2-ен-2-илмагния бромида (Е)-проп-1-енилмагния бромидом, 2,5-дибром-1-((4-метоксибензил)окси)-3-нитробензол превращали в 4,7-дибром-6-((4-метоксибензил)окси)-2,3-диметил-1Н-индол с 44% выходом. Масс-спектр m/z 438, 440, 442 (M-H)⁺.

Промежуточное соединение 8.

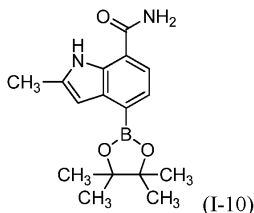
Исходя из процедур, используемых для превращения промежуточного соединения 4В в промежуточное соединение 4D, 4,7-дибром-6-((4-метоксибензил)окси)-2,3-диметил-1Н-индол превращали в 4-бром-6-((4-метоксибензил)окси)-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 403, 405 (M-H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.45 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.6 Гц, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

Промежуточное соединение 9. 2,3-Диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-7-карбоксамид



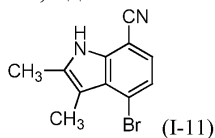
Смесь 4-бром-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 1] (0,79 г, 2,96 ммоль), 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,751 г, 2,96 ммоль), ацетата калия (0,581 г, 5,91 ммоль) и аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ DCM (0,121 г, 0,148 ммоль) в 1,4-диоксане (9,9 мл) барботировали азотом в течение 2-3 мин, затем нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота. Через 16 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через CELITE® и твердые вещества промывали смесью THF и EtOAc. Объединенные фильтраты концентрировали и остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (24 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 20-40%) с получением 2,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-7-карбоксамида в виде желтого стеклообразного твердого вещества (0,798 г, выход 69%). Масс-спектр m/z 315 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10.01 (br. s., 1H), 7.48 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.27 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 5.88 (br. s., 2H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (d, $J=0.4$ Гц, 3H), 1.44 (s, 12H).

Промежуточное соединение 10. 2-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-7-карбоксамида



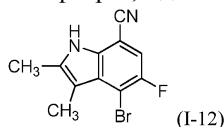
Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 9, 4-бром-2-метил-1Н-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 5] превращали в 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-7-карбоксамида с 68% выходом. Масс-спектр m/z 301 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.53 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.37 (br. s., 1H), 7.33 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 6.50 (dd, $J=2.2, 0.9$ Гц, 1H), 2.44 (d, $J=0.7$ Гц, 3H), 1.33 (s, 12H).

Промежуточное соединение 11. 4-Бром-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбонитрил



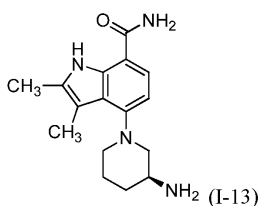
Суспензию 4-бром-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 1] (5,65 г, 21,2 ммоль) в THF (151 мл) медленно обрабатывали оксихлоридом фосфора (13,8 мл, 148 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч, затем концентрировали. Остаток суспендировали в EtOAc и осадок собирали фильтрацией, промывали последовательно водой, насыщенным водным NaHCO_3 и снова водой и сушили на воздухе. Органический фильтрат концентрировали и остаток суспендировали в воде. Полученный в результате осадок собирали фильтрацией, промывали последовательно водой, насыщенным водным NaHCO_3 и снова водой и сушили на воздухе. Два осадка вместе обеспечивали 4-бром-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбонитрил в виде желтого твердого вещества (4,68 г, выход 89%). Масс-спектр m/z 249, 251 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.89 (br. s., 1H), 7.35 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

Промежуточное соединение 12. 4-Бром-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбонитрил

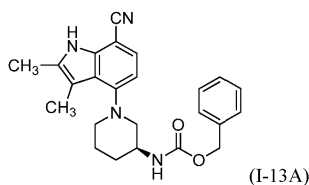


Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 11, 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 2] превращали в 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбонитрил с 56% выходом. Масс-спектр m/z 267, 269 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение 13. (S)-4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида



Промежуточное соединение 13А. (S)-Бензил(1-(7-циано-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)пиперидин-3-ил)карбамат

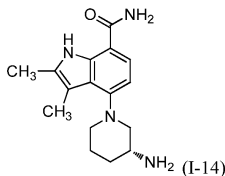


Смесь 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрила [промежуточное соединение 11] (2,50 г, 10,0 ммоль), (S)-бензилпиперидин-3-илкарбамата (2,47 г, 10,5 ммоль), 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-динафтила (0,312 г, 0,502 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия (0,460 г, 0,502 ммоль) и Cs_2CO_3 (4,58 г, 14,1 ммоль) в 1,4-диоксане (143 мл) барботировали азотом, затем нагревали при 100°C. Через 16 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли THF, фильтровали через CELITE® и твердые вещества промывали THF. Объединенные фильтраты концентрировали и остаток подвергали методу хроматографии на силикагеле (80 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 15-30%) с получением (S)-бензил(1-(7-циано-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)пиперидин-3-ил)карбамата в виде светло-желтого твердого вещества (2,13 г, выход 53%). Масс-спектр m/z 403 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.43 (s, 1H), 7.40-7.26 (m, 7H), 6.62 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 5.08-4.94 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 1H), 3.41 (d, $J=10.1$ Гц, 1H), 3.20 (d, $J=11.0$ Гц, 1H), 2.60 (t, $J=10.7$ Гц, 1H), 2.43-2.16 (m, 7H), 1.92 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.71 (d, $J=11.2$ Гц, 1H), 1.40-1.26 (m, 1H).

Промежуточное соединение 13.

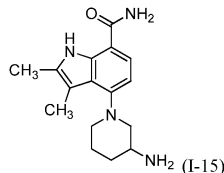
Суспензию (S)-бензил(1-(7-циано-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (1,69 г, 3,44 ммоль) в 80% водной H_2SO_4 (11,3 мл, 172 ммоль) нагревали при 60°C. Через 2,5 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в лед. Значение pH смеси доводили приблизительно до 9-10 при помощи концентрированного водного KOH. Полученную в результате смесь экстрагировали 3:1 хлороформом-изопропанолом. Органическую фазу сушили и концентрировали с получением (S)-4-(3-аминопиперидин-1-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида в виде коричневого твердого вещества (1,66 г, 50% чистоты, выход 99%), которое использовали без дополнительной очистки. Масс-спектр m/z 287 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение 14. (R)-4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида



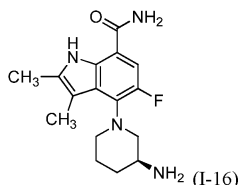
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 13, но с замещением (R)-бензилпиперидин-3-илкарбамата (S)-бензилпиперидин-3-илкарбаматом, 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 11] превращали в (R)-4-(3-аминопиперидин-1-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида. Масс-спектр m/z 287 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение 15. (RS)-4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида



Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 13, но с замещением (RS)-бензилпиперидин-3-илкарбамата (S)-бензилпиперидин-3-илкарбаматом, 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 11] превращали в (RS)-4-(3-аминопиперидин-1-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида. Масс-спектр m/z 287 ($\text{M}+\text{H}^+$).

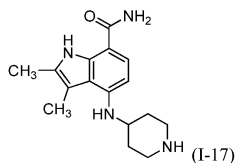
Промежуточное соединение 16. (S)-4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида



Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 13, 4-бром-5-фтор-

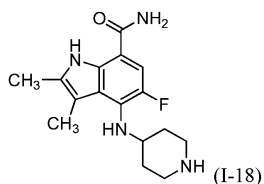
2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 12] превращали в (S)-4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 305 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 17. 2,3-Диметил-4-(пиперидин-4-иламино)-1H-индол-7-карбоксамид



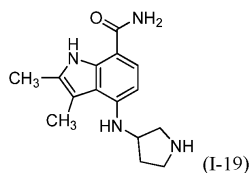
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 13, но с замещением бензил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (S)-бензилпиперидин-3-илкарбаматом, 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 11] превращали в 2,3-диметил-4-(пиперидин-4-иламино)-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 287 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.21-6.95 (m, 2H), 6.08 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 4.87 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 3.89-3.76 (m, 1H), 3.46 (br. s., 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.94 (d, $J=9.5$ Гц, 2H), 1.36 (d, $J=9.0$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 18. 5-Фтор-2,3-диметил-4-(пиперидин-4-иламино)-1H-индол-7-карбоксамид



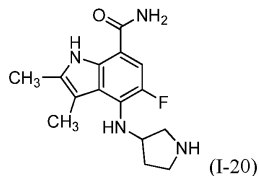
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 13, но с замещением бензил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (S)-бензилпиперидин-3-илкарбаматом, 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 12] превращали в 5-фтор-2,3-диметил-4-(пиперидин-4-иламино)-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 305 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 19. (RS)-2,3-Диметил-4-(пирролидин-3-иламино)-1H-индол-7-карбоксамид



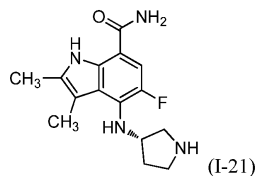
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 13, но с замещением (RS)-бензил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (S)-бензилпиперидин-3-илкарбаматом, 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 11] превращали в (RS)-2,3-диметил-4-(пирролидин-3-иламино)-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 273 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 1H), 7.77-7.49 (m, 1H), 7.42 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 6.05 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 5.12 (d, $J=6.1$ Гц, 1H), 4.00 (br. s., 1H), 3.11 (dd, $J=11.0, 6.1$ Гц, 1H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=11.9, 3.4$ Гц, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.67 (d, $J=5.5$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 20. (RS)-5-Фтор-2,3-диметил-4-(пирролидин-3-иламино)-1H-индол-7-карбоксамид

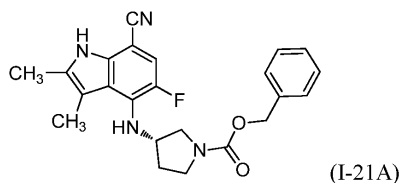


Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 13, но с замещением (RS)-бензил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (S)-бензилпиперидин-3-илкарбаматом, 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 12] превращали в (RS)-5-фтор-2,3-диметил-4-(пирролидин-3-иламино)-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 291 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 21. (RS)-5-Фтор-2,3-диметил-4-(пирролидин-3-иламино)-1H-индол-7-карбоксамид



Промежуточное соединение 21А. (S)-Бензил-3-((7-циано-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

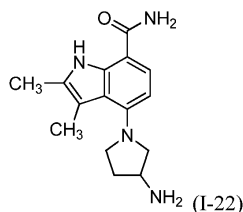


Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 13А, но с замещением (S)-бензил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (S)-бензилпиперидин-3-илкарбаматом, 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 12] превращали в (S)-бензил-3-((7-циано-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат с 39% выходом. Масс-спектр m/z 407 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 21.

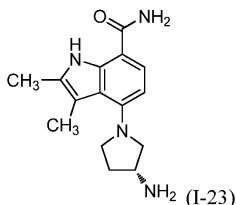
Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 13 из промежуточного соединения 13А, (S)-бензил-3-((7-циано-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат превращали в (S)-5-фтор-2,3-диметил-4-(пирролидин-3-иламино)-1H-индол-7-карбоксамид с 77% выходом. Масс-спектр m/z 291 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 22. (RS)-4-(3-Аминопирролидин-1-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид



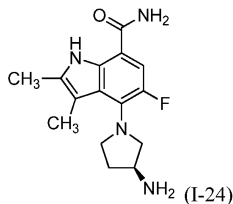
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 13, но с замещением (RS)-бензилпирролидин-3-илкарбамата (S)-бензилпиперидин-3-илкарбаматом, 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 11] превращали в (RS)-4-(3-аминопирролидин-1-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 273 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.60 (s, 1H), 7.73 (dd, J=8.7, 5.6 Гц, 1H), 7.44 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.96 (br. s., 3H), 6.44 (d, J=8.1 Гц, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.26-3.08 (m, 3H), 2.82 (dd, J=9.5, 5.3 Гц, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H).

Промежуточное соединение 23. (R)-4-(3-Аминопирролидин-1-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид



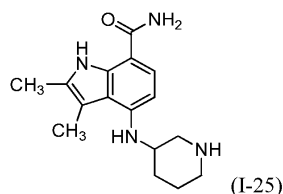
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 13, но с замещением (R)-бензилпирролидин-3-илкарбамата (S)-бензилпиперидин-3-илкарбаматом, 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 11] превращали в (R)-4-(3-аминопирролидин-1-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 273 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 24. (S)-4-(3-Аминопирролидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид



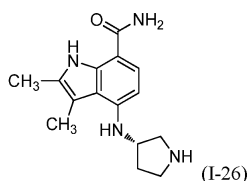
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 13, но с замещением (S)-бензилпирролидин-3-илкарбамата (S)-бензилпиперидин-3-илкарбаматом, 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 12] превращали в (S)-4-(3-аминопирролидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 291 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 25. (RS)-2,3-Диметил-4-(пиперидин-3-иламино)-1H-индол-7-карбоксамид

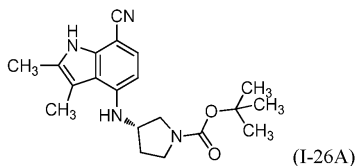


Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 13, но с замещением (RS)-бензил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (S)-бензилпиперидин-3-илкарбаматом, 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 11] превращали в (RS)-2,3-диметил-4-(пиперидин-3-иламино)-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 287 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 7.41 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.81 (br. s., 1H), 6.08 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 5.40-5.23 (m, 1H), 3.77-3.56 (m, 2H), 3.06 (d, $J=12.2$ Гц, 1H), 2.78 (br. s., 1H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 1H).

Промежуточное соединение 26. (S)-2,3-Диметил-4-(пирролидин-3-иламино)-1H-индол-7-карбоксамид

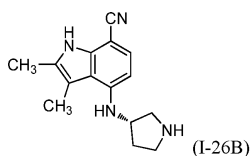


Промежуточное соединение 26A. (S)-трет-Бутил-3-((7-циано-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



Смесь 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрила [промежуточное соединение 11] (0,400 г, 1,61 ммоль), (S)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (0,336 г, 1,80 ммоль) и 1,4-диоксана (15 мл) барботировали азотом в течение 5 мин. Добавляли 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-динафтил (0,050 г, 0,080 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (0,074 г, 0,080 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,732 г, 2,25 ммоль) и смесь закупоривали в атмосфере азота и нагревали при 100°C. Через 19 ч смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (50 мл) и EtOAc (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном с получением (S)-трет-бутил-3-((7-циано-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (0,47 г, выход 79%). Масс-спектр m/z 355 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 7.24 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.23 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 4.25-4.08 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.49-1.31 (m, 9H).

Промежуточное соединение 26B. (S)-2,3-Диметил-4-(пирролидин-3-иламино)-1H-индол-7-карбонитрил, TFA соль



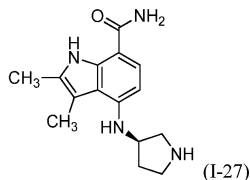
Смесь (S)-трет-бутил-3-((7-циано-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (0,470 г, 1,33 ммоль) и DCM (5 мл) охлаждали до 0°C, обрабатывали TFA (5 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного (S)-2,3-диметил-4-(пирролидин-3-иламино)-1H-индол-7-карбонитрила, TFA соли, используемого без дополнительной очистки. Масс-спектр m/z 255 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.23 (s, 1H), 8.93-8.72 (m, 1H), 7.27 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.21 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 5.48 (br. s., 1H), 4.27 (br. s., 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.31-3.17 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H).

Промежуточное соединение 26.

Смесь (S)-2,3-диметил-4-(пирролидин-3-иламино)-1H-индол-7-карбонитрила, TFA соли (488 мг, 1,33 ммоль), и 80% водной H₂SO₄ (3 мл) нагревали при 60°C. Через 2 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, затем медленно добавляли к 10M водному NaOH при 0°C. Водный супернатант удаляли из

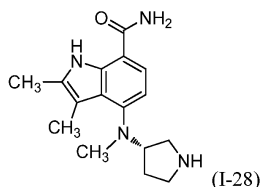
полученного в результате липкого коричневого твердого вещества декантацией. К твердому веществу добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (4×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили и концентрировали с получением (S)-2,3-диметил-4-(пирролидин-3-иламино)-1H-индол-7-карбоксамида в виде оранжевого твердого вещества (270 мг, выход 75%). Масс-спектр m/z 273 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.42 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 6.05 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 5.07 (d, $J=6.8$ Гц, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.30 (br. s., 1H), 3.04 (dd, $J=11.1, 6.1$ Гц, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.82-2.67 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (td, $J=13.4, 7.5$ Гц, 1H), 1.68-1.53 (m, 1H).

Промежуточное соединение 27. (R)-2,3-Диметил-4-(пирролидин-3-иламино)-1H-индол-7-карбоксамида



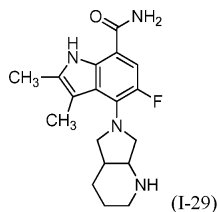
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 26, но с замещением (R)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (S)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилатом, 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 11] превращали в (R)-2,3-диметил-4-(пирролидин-3-иламино)-1H-индол-7-карбоксамида. Масс-спектр и ¹H ЯМР были такими же, что и для промежуточного соединения 26.

Промежуточное соединение 28. (S)-2,3-Диметил-4-(метил(пирролидин-3-ил)амино)-1H-индол-7-карбоксамида

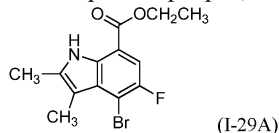


Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 26, но с замещением (S)-трет-бутил-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата (S)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилатом, 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 11] превращали в (S)-2,3-диметил-4-(метил(пирролидин-3-ил)амино)-1H-индол-7-карбоксамида. Масс-спектр m/z 287 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 29. (RS-цис)-5-Фтор-4-(гексагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(2H)-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида

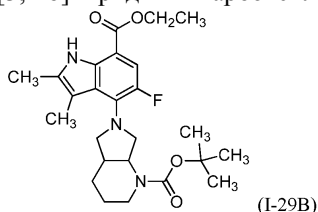


Промежуточное соединение 29А. Этил-4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксилат



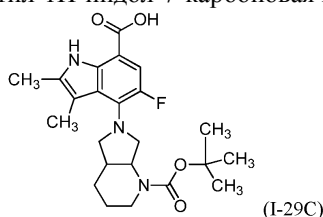
Смесь 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоновой кислоты [промежуточное соединение 2С] (2,00 г, 6,99 ммоль) и концентрированной H₂SO₄ (0,373 мл, 6,99 ммоль) в этаноле (30 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 6 суток. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и водой и органический слой сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-100%) с получением этил-4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества (1,67 г, выход 72%). Масс-спектр m/z 314, 316 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.57 (br. s., 1H), 7.54 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 4.45 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 2.49 (d, $J=0.5$ Гц, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.46 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 29B. (RS-цис)-трет-Бутил-6-(7-(этоксикарбонил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилат



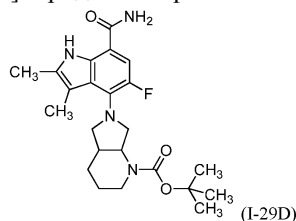
Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 13A, но с замещением (RS-цис)-трет-бутилоктагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (S)-бензилпиперидин-3-илкарбаматом, этил-4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксилат превращали в (RS-цис)-трет-бутил-6-(7-(этоксикарбонил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилат в виде светло-желтого стеклообразного твердого вещества с 61% выходом. Масс-спектр m/z 460 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 29C. (RS-цис)-4-(1-(трет-Бутоксикарбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(2H)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоновая кислота



Смесь (RS-цис)-трет-бутил-6-(7-(этоксикарбонил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (91 мг, 0,198 ммоль) и 1 М водного NaOH (1,98 мл, 1,98 ммоль) в THF (1 мл) и MeOH (1 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь обрабатывали 1 М водной HCl (до значения pH приблизительно 6) и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили и концентрировали с получением (RS-цис)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(2H)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоновой кислоты в виде желтого стеклообразного твердого вещества (73 мг, выход 85%), используемого без дополнительной очистки. Масс-спектр m/z 432 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 29D. (RS-цис)-трет-Бутил-6-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилат



Раствор (RS-цис)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(2H)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоновой кислоты (73 мг, 0,169 ммоль), NH₄Cl (45,2 мг, 0,846 ммоль) и HATU (70,8 мг, 0,186 ммоль) в DMF (1 мл) обрабатывали триэтиламино (0,118 мл, 0,846 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли DCM, промывали водой, сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-100%) с получением (RS-цис)-трет-бутил-6-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата в виде желтого смолистого вещества (74,2 мг, выход 92%). Масс-спектр m/z 431 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 29.

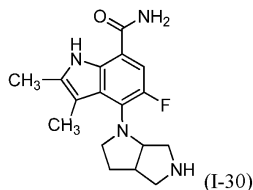
Раствор (RS-цис)-трет-бутил-6-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (70 мг, 0,163 ммоль) и TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) в DCM (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали и остаток разделяли между DCM и насыщенным водным NaHCO₃. Органическую фазу сушили и концентрировали с получением (RS-цис)-5-фтор-4-(гексагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(2H)-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида в виде желтого стеклообразного твердого вещества (53 мг, выход 99%), используемого без дополнительной очистки. Масс-спектр m/z 331 ($M+H$)⁺.

Альтернативный синтез промежуточного соединения 29.

Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 26, но с замещением (RS-цис)-трет-бутилоктагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилатом, 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 12] превращали в (RS-цис)-5-фтор-4-(гексагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(2H)-ил)-2,3-

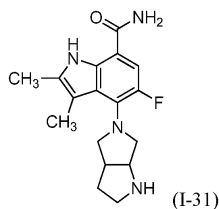
диметил-1H-индол-7-карбоксамид.

Промежуточное соединение 30. (RS-цис)-5-Фтор-4-(гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид



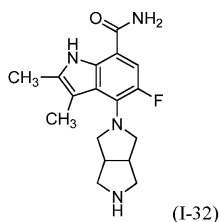
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 26, но с замещением (RS-цис)-трет-бутилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)карбоксилата (S)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилатом, 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 12] превращали в (RS-цис)-5-фтор-4-(гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 317 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 31. (RS-цис)-5-Фтор-4-(гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид



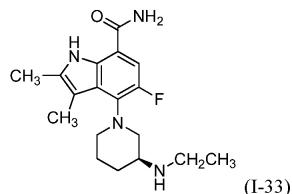
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 26, но с замещением (RS-цис)-трет-бутилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)карбоксилата (S)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилатом, 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 12] превращали в (RS-цис)-5-фтор-4-(гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 317 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 32. цис-5-Фтор-4-(гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид



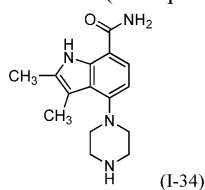
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 26, но с замещением цис-трет-бутилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)карбоксилата (S)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилатом, 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 12] превращали в цис-5-фтор-4-(гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 317 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 33. (S)-4-(3-(Этиламино)пиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид

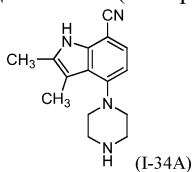


Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 26, но с замещением (S)-трет-бутилэтил(пиперидин-3-ил)карбамата (S)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилатом, 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 12] превращали в (S)-4-(3-(этиламино)пиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид.

Промежуточное соединение 34. 2,3-Диметил-4-(пиперазин-1-ил)-1H-индол-7-карбоксамид



Промежуточное соединение 34А. 2,3-Диметил-4-(пиперазин-1-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

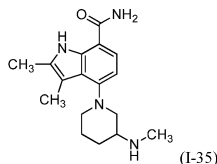


Смесь 4-бром-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбонитрила [промежуточное соединение 11] (100 мг, 0,401 ммоль), пиперазина (69,2 мг, 0,803 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия (18,4 мг, 0,020 ммоль), 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-динафтила (12,5 мг, 0,020 ммоль) и Cs_2CO_3 (183 мг, 0,562 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) в закупоренном реакционном сосуде подвергали трем циклам опорожнения-заполнения азотом. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и собранный осадок промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (12 г), элюировали MeOH-DCM (градиент 0-30%) с получением 2,3-диметил-4-(пиперазин-1-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила в виде светло-коричневого твердого вещества (56 мг, выход 55%). Масс-спектр m/z 255 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

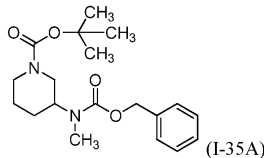
Промежуточное соединение 34.

Смесь 2,3-диметил-4-(пиперазин-1-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (56 мг, 0,220 ммоль) и 80% водной H_2SO_4 (2 мл) нагревали при 60°C в течение 3 ч. Смесь выливали в лед и значение pH полученной в результате смеси доводили приблизительно до 10 при помощи твердого KOH. Смесь затем трижды экстрагировали смесью 3:1 DCM-изопропанола. Объединенные органические фазы промывали водой, сушили и концентрировали с получением 2,3-диметил-4-(пиперазин-1-ил)-1Н-индол-7-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (35 мг, выход 58%). Масс-спектр m/z 273 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение 35. (RS)-2,3-Диметил-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-индол-7-карбоксамид

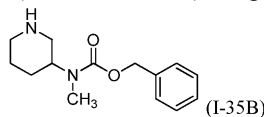


Промежуточное соединение 35. (RS)-трет-бутил-3-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



Раствор (RS)-трет-бутил-3-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (1,60 г, 7,47 ммоль) и DIEA (1,57 мл, 8,96 ммоль) в DCM (29,9 мл) охлаждали до 0°C и медленно обрабатывали бензилхлорформиа-том (1,08 мл, 7,54 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле с получением (RS)-трет-бутил-3-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (2,56 г, выход 98%). Масс-спектр m/z 371 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.40-7.29 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.21-3.81 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.76 (t, J=10.9 Гц, 1H), 2.56 (t, J=11.9 Гц, 1H), 1.85 (d, J=12.3 Гц, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.45 (br. s., 10H).

Промежуточное соединение 35В. (RS)-Бензилметил(пиперидин-3-ил)карбамат



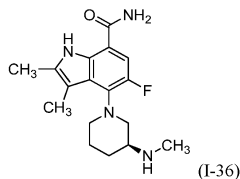
Раствор (RS)-трет-бутил-3-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (2,56 г, 7,34 ммоль) в DCM (14,7 мл) охлаждали до 0°C и медленно обрабатывали TFA (2,80 мл, 36,7 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали. Остаток разделяли между 1 М водным NaOH и EtOAc. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили и концентрировали с получением (RS)-бензилметил(пиперидин-3-ил)карбамата в виде светло-желтого масла (1,71 г, выход 94%). Масс-спектр m/z 249 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение 35.

Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 13, но с замещением (RS)-бензилметил(пиперидин-3-ил)карбамата (S)-бензилпиперидин-3-илкарбаматом, 4-бром-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 11] превращали в (RS)-2,3-диметил-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 301 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.60 (s, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.47 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.10 (br. s., 1H), 6.53 (d, J=8.4 Гц,

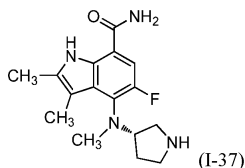
1H), 2.70 (br. s., 1H), 2.59 (br. s., 1H), 2.37-2.29 (m, 10H), 1.97 (d, J=10.4 Гц, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.13 (br. s., 1H).

Промежуточное соединение 36. (S)-5-Фтор-2,3-диметил-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1H-индол-7-карбоксамид

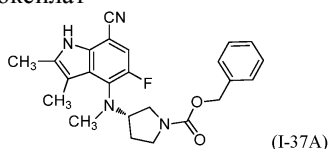


Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 13, но с замещением (S)-трет-бутилметил(пиперидин-3-ил)карбамата (S)-бензилпиперидин-3-илкарбаматом, 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 12] превращали в (S)-5-фтор-2,3-диметил-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 319 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 37. (S)-5-Фтор-2,3-диметил-4-(метил(пирролидин-3-ил)амино)-1H-индол-7-карбоксамид



Промежуточное соединение 37A. (S)-Бензил-3-((7-циано-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)(метил)амино)-пирролидин-1-карбоксилат

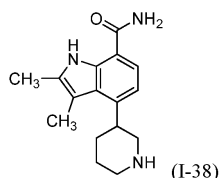


Смесь (S)-бензил-3-((7-циано-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилата [промежуточное соединение 21A] (0,114 г, 0,280 ммоль), параформальдегида (0,025 г, 0,841 ммоль), уксусной кислоты (0,048 мл, 0,841 ммоль) и цианоборгидрида натрия (0,035 г, 0,561 ммоль) в MeOH (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь затем нагревали при 50°C в течение приблизительно 24 ч, затем перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь разбавляли EtOAc и промывали последовательно водой и солевым раствором. Органический слой собирали и водные слои последовательно дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (5%, 13% и 20%, последовательно) с получением (S)-бензил-3-((7-циано-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)(метил)амино)пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного вязкого масла (0,049 г, выход 42%). Масс-спектр m/z 421 ($M+H$)⁺.

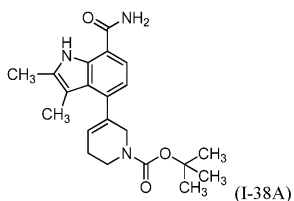
Промежуточное соединение 37.

Исходя из процедуры, используемой на последней стадии получения промежуточного соединения 13, (S)-бензил-3-((7-циано-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)(метил)амино)пирролидин-1-карбоксилат превращали в (S)-5-фтор-2,3-диметил-4-(метил(пирролидин-3-ил)амино)-1H-индол-7-карбоксамид с 94% выходом. Масс-спектр m/z 305 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 38. (RS)-2,3-Диметил-4-(пиперидин-3-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль



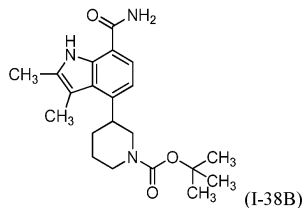
Промежуточное соединение 38A. трет-Бутил-3-(7-карбамоил-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)карбоксилат



Смесь 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид [промежуточное соединение 1] (175 мг, 0,655

ммоль), трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)карбоксилата (203 мг, 0,655 ммоль), 1,4-диоксана (5 мл) и воды (1 мл) барботировали азотом в течение 5 мин и обрабатывали аддуктом $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ DCM (32,1 мг, 0,039 ммоль) и Cs_2CO_3 (640 мг, 1,97 ммоль). Смесь закупоривали в атмосфере азота и нагревали при 90°C. Через 15 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (15 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали трижды EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном с получением трет-бутил-3-(7-карбамоил-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)карбоксилата в виде желтого твердого вещества (174 мг, выход 69%). Масс-спектр m/z 370 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.50 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 6.75 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.62 (br. s., 1H), 3.62-3.56 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.55-1.31 (m, 9H).

Промежуточное соединение 38В. трет-Бутил-(RS)-3-(7-карбамоил-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат

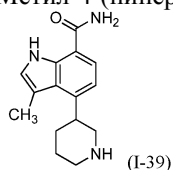


Смесь трет-бутил-3-(7-карбамоил-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)карбоксилата (94 мг, 0,254 ммоль), DMF (1 мл) и MeOH (5 мл) обрабатывали палладированным углем (94 мг) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода. Через 20 ч добавляли дополнительное количество палладированного угля (94 мг) и перемешивание в атмосфере водорода продолжали в течение трех суток. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc, промывали водой и водный слой экстрагировали трижды EtOAc. Органические экстракты объединяли, промывали последовательно соевым раствором и 10% водным LiCl, сушили и концентрировали с получением (RS)-трет-бутил-3-(7-карбамоил-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (72,5 мг, выход 73%). Масс-спектр m/z 372 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.51 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 6.87 (d, J=7.9 Гц, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 2.93-2.73 (m, 2H), 2.60 (s, 6H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.86-1.67 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.28-1.21 (m, 1H).

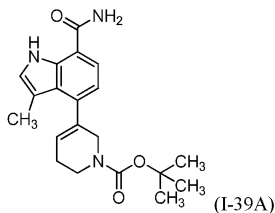
Промежуточное соединение 38.

Раствор (RS)-трет-бутил-3-(7-карбамоил-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (74 мг, 0,179 ммоль) в DCM (2 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали медленно TFA (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали с получением (RS)-2,3-диметил-4-(пиперидин-3-ил)-1H-индол-7-карбоксамида, TFA соли, в виде желтого твердого вещества (76 мг, количественный выход). Масс-спектр m/z 272 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.72 (s, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.54 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.27 (br. s., 1H), 6.89 (d, J=7.9 Гц, 1H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.35 (d, J=11.9 Гц, 2H), 3.27-3.13 (m, 1H), 3.03-2.84 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 6H), 1.93 (d, J=11.9 Гц, 1H), 1.88-1.70 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 1H), 0.95 (d, J=7.0 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 39. (RS)-3-Метил-4-(пиперидин-3-ил)-1H-индол-7-карбоксамида



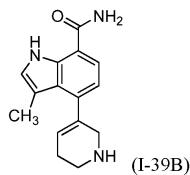
Промежуточное соединение 39А. трет-Бутил-3-(7-карбамоил-3-метил-1H-индол-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)карбоксилат



Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 38А, 4-бром-3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 4] превращали в трет-бутил-3-(7-карбамоил-3-метил-1H-индол-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)карбоксилат с 53% выходом. Масс-спектр m/z 356 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7.42-7.27 (m, 1H), 7.16-7.03 (m, 1H), 6.97-6.73 (m, 2H), 3.75-3.59 (m, 2H), 2.43 (br. s., 2H), 2.30 (s, 3H), 2.02 (br. s., 2H), 1.54-1.37 (m, 9H).

Промежуточное соединение 39В. 3-Метил-4-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-индол-7-

карбоксамид

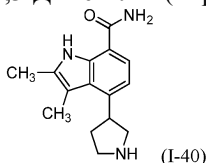


Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 38 из промежуточного соединения 38B, с последующей нейтрализацией полученной в результате TFA соли трет-бутил-3-(7-карбамоил-3-метил-1H-индол-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)карбоксилат превращали в 3-метил-4-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-индол-7-карбоксамид с 93% выходом. Масс-спектр m/z 256 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 39.

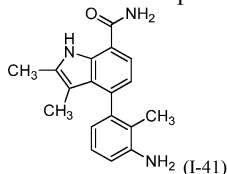
Раствор 3-метил-4-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-индол-7-карбоксамид (20 мг, 0,078 ммоль) в MeOH (3 мл) обрабатывали палладированным углем (8,3 мг) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 12 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали с получением (RS)-3-метил-4-(пиперидин-3-ил)-1H-индол-7-карбоксамид в виде белого твердого вещества (20 мг, выход 99%). Масс-спектр m/z 258 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 40. (RS)-2,3-Диметил-4-(пирролидин-3-ил)-1H-индол-7-карбоксамид



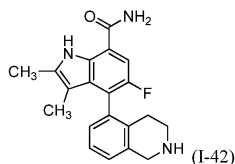
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 38, но с замещением трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)карбоксилатом, 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид [промежуточное соединение 1] превращали в (RS)-2,3-диметил-4-(пирролидин-3-ил)-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 258 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 8.92 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.29 (br. s., 1H), 6.99 (d, J=1.9 Гц, 1H), 4.35-4.17 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H).

Промежуточное соединение 41. 4-(3-Амино-2-метилфенил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид

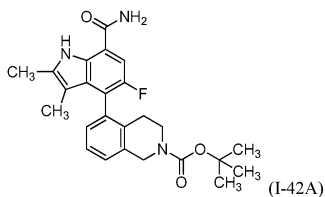


Смесь 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид [промежуточное соединение 1] (0,25 г, 0,936 ммоль), 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина [получен согласно процедуре патента США № 8084620, промежуточное соединение 50-1] (0,229 г, 0,983 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0,054 г, 0,047 ммоль) в толуоле (10,8 мл) и этаноле (3,6 мл) барботировали аргоном в течение приблизительно 2-3 мин. Смесь обрабатывали 2 М водным Na₂CO₃ (1,17 мл, 2,34 ммоль), снова барботировали аргоном и реакционный сосуд закупоривали в атмосфере аргона и нагревали при 90°C. Через 16 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу концентрировали и остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (24 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 50-70%) с получением 4-(3-амино-2-метилфенил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид в виде светло-желтого твердого вещества (0,142 г, выход 52%). Масс-спектр m/z 294 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 42. (RS)-5-Фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид



Промежуточное соединение 42A. трет-Бутил-(RS)-5-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат

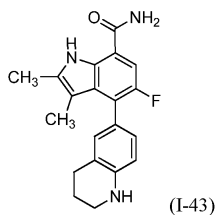


Смесь 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 2] (0,200 г, 0,701 ммоль), трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата (0,302 г, 0,842 ммоль), 2 М водного K_3PO_4 (1,05 мл, 2,10 ммоль) и THF (4 мл) подвергали 3 циклам опорожнения-заполнения азотом. Добавляли аддукт $PdCl_2(dppf)$ DCM (0,023 г, 0,035 ммоль) и смесь подвергали еще 2 циклам опорожнения-заполнения азотом. Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем разбавляли EtOAc, промывали последовательно водой и соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном с получением трет-бутил-(RS)-5-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества (0,307 г, количественный выход). Масс-спектр m/z 438 ($M+H$)⁺.

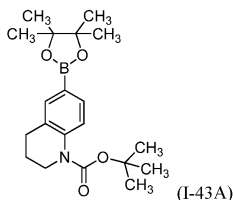
Промежуточное соединение 42.

Смесь трет-бутил-(RS)-5-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата (0,312 г, 0,713 ммоль) и TFA (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли EtOAc, промывали последовательно 1,5 М водным Na_2HPO_4 и соевым раствором, сушили и концентрировали с получением (RS)-5-фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамида в виде оранжевого твердого вещества (0,241 г, количественный выход). Масс-спектр m/z 338 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 43. 5-Фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1H-индол-7-карбоксамида, TFA соль



Промежуточное соединение 43А. трет-Бутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)карбоксилат

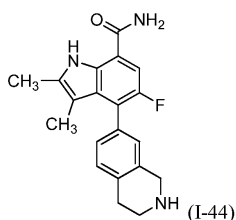


Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 9, трет-бутил-6-бром-3,4-дигидрохинолин-1(2H)карбоксилат превращали в трет-бутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)карбоксилат в виде белого твердого вещества с 82% выходом. Масс-спектр m/z 360 ($M+H$)⁺, 304 ($M+H-C_4H_8$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.71-7.66 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.77-3.68 (m, 2H), 2.79 (t, $J=6.6$ Гц, 2H), 1.93 (dt, $J=12.5, 6.4$ Гц, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.36 (s, 12H).

Промежуточное соединение 43.

Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 42, но за исключением обработки водным Na_2HPO_4 на последней стадии, трет-бутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)карбоксилат превращали в 5-фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1H-индол-7-карбоксамида, TFA соль. Масс-спектр m/z 338 ($M+H$)⁺.

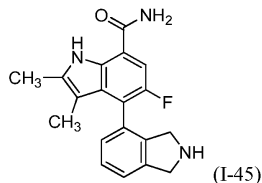
Промежуточное соединение 44. 5-Фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1H-индол-7-карбоксамида, TFA соль



Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 43, трет-бутил-7-

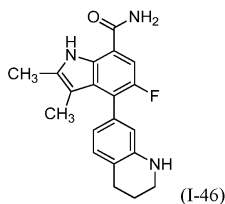
бром-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат превращали в 5-фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 338 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 45. 5-Фтор-4-(изоиндолин-4-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль



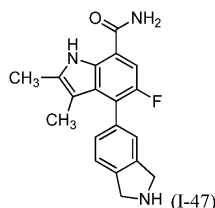
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 43, трет-бутил-4-бромизоиндолин-2-карбоксилат превращали в 5-фтор-4-(изоиндолин-4-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 324 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 46. 5-Фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль



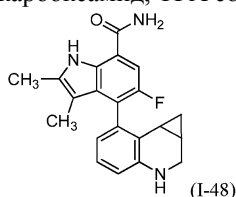
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 43, трет-бутил-7-бром-3,4-дигидрохинолин-1(2H)карбоксилат превращали в 5-фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 338 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 47. 5-Фтор-4-(изоиндолин-5-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль

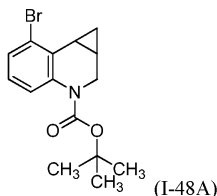


Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 43, трет-бутил-5-бром-изоиндолин-2-карбоксилат превращали в 5-фтор-4-(изоиндолин-5-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 324 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 48. (RS-цис)-5-Фтор-2,3-диметил-4-(1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с]хинолин-7-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль



Промежуточное соединение 48A. (RS-цис)-трет-Бутил-7-бром-1a,2-дигидро-1H-циклопропа[с]хинолин-3(7bH)карбоксилат



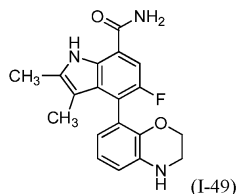
Раствор (RS-цис)-7-бром-1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с]хинолина [полученный согласно процедурам, описанным в примере 9 РСТ публикации № WO 2012/149236] (700 мг, 3,12 ммоль) и ди-трет-бутилдикarbonата (1,08 мл, 4,69 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) перемешивали при 80°C в течение 18. Охлажденную смесь разбавляли насыщенным водным NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой сушили и концентрировали и остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-50%) с получением (RS-цис)-трет-бутил-7-бром-1a,2-дигидро-1H-циклопропа[с]хинолин-3(7bH)карбоксилата в виде светло-коричневого смолистого вещества (963 мг, выход 67%). Масс-спектр m/z 324, 326 ($M+H-C_4H_8$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.33 (dd, J=8.0, 1.2 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7.9 Гц, 1H), 6.95 (t, J=8.0 Гц, 1H), 4.51 (dd, J=13.0, 1.3 Гц, 1H), 2.94

(d, $J=12.1$ Гц, 1H), 2.44 (td, $J=8.6, 4.5$ Гц, 1H), 1.88 (dtq, $J=8.0, 5.8, 1.9$ Гц, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.11 (td, $J=8.3, 5.3$ Гц, 1H), 0.74 (q, $J=4.9$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 48.

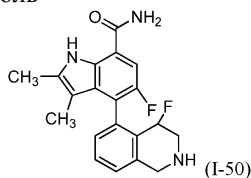
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 43, (RS-цис)-трет-бутил-7-бром-1а,2-дигидро-1Н-циклопропа[с]хинолин-3(7bH)карбоксилат превращали в (RS-цис)-5-фтор-2,3-диметил-4-(1а,2,3,7b-тетрагидро-1Н-циклопропа[с]хинолин-7-ил)-1Н-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 350 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 49. 4-(3,4-Дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид, TFA соль

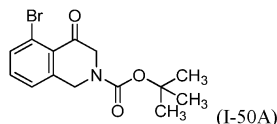


Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 48, 8-бром-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин [полученного согласно процедурам, описанным в примере 10 РСТ публикации № WO 2012/149236] превращали в 4-(3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 340 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.45 (d, $J=10.8$ Гц, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 6.77-6.68 (m, 1H), 6.63 (dd, $J=7.9, 1.7$ Гц, 1H), 6.37 (dd, $J=7.5, 1.6$ Гц, 1H), 4.08-3.92 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).

Промежуточное соединение 50. (RS)-5-Фтор-4-(4-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид, TFA соль

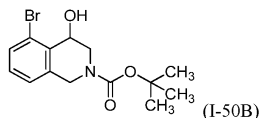


Промежуточное соединение 50А. трет-Бутил-5-бром-4-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилат



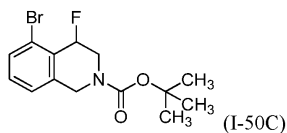
Смесь 5-бром-2,3-дигидроизохинолин-4(1H)-она гидрохлорида (1,05 г, 4,00 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоксилата (1,02 мл, 4,40 ммоль) и триэтиламина (1,67 мл, 12,0 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Смесь концентрировали и остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-30%) с получением трет-бутил-5-бром-4-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата в виде смолистого вещества (640 мг, выход 47%). Масс-спектр m/z 270, 272 ($M+H-C_4H_8$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.67 (dt, $J=7.9, 0.6$ Гц, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

Промежуточное соединение 50В. (RS)-трет-Бутил-5-бром-4-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат



Раствор трет-бутил-5-бром-4-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата (150 мг, 0,460 ммоль) в THF (3,0 мл) и MeOH (3,0 мл) обрабатывали боргидридом натрия (17,4 мг, 0,460 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-100%) с получением (RS)-трет-бутил-5-бром-4-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата в виде белого стеклообразного твердого вещества (137 мг, выход 86%). Масс-спектр m/z 254, 256 ($M+H-(H_2O+C_4H_8)$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.50 (dd, $J=8.3, 0.6$ Гц, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 5.02 (br. s., 2H), 4.48 (d, $J=10.8$ Гц, 1H), 4.26 (d, $J=17.2$ Гц, 1H), 3.19 (d, $J=12.3$ Гц, 1H), 2.36 (br. s., 1H), 1.52 (s, 9H).

Промежуточное соединение 50С. (RS)-трет-Бутил-5-бром-4-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат

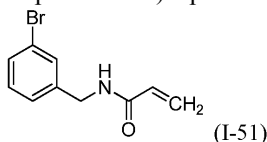


Раствор (RS)-трет-бутил-5-бром-4-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата (137 мг, 0,417 ммоль) в DCM (5,0 мл) при -78°C обрабатывали по каплям диэтиламиносеры трифторидом [DAST] (0,331 мл, 2,51 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Смесь обрабатывали насыщенным водным NaHCO₃ (5,0 мл). Слой DCM отделяли, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-100%) с получением (RS)-трет-бутил-5-бром-4-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата в виде бесцветного смолистого вещества (100 мг, выход 69%). Масс-спектр m/z 254, 256 (M+H-(HF+C₄H₈))⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.55 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.25 (td, J=7.8, 2.1 Гц, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 5.95-5.64 (m, 1H), 5.25-4.91 (m, 1H), 4.69 (br. s., 1H), 4.26 (br. s., 1H), 3.43-3.03 (m, 1H), 1.52 (s, 9H).

Промежуточное соединение 50.

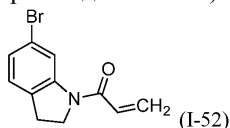
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 43, (RS)-трет-бутил-5-бром-4-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат превращали в (RS)-5-фтор-4-(4-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 356 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 51. N-(3-Бромбензил)акриламид



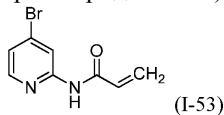
Раствор (3-бромфенил)метанамина (0,500 г, 2,69 ммоль) в DCM (13,4 мл) при 0°C обрабатывали DIEA (0,939 мл, 5,37 ммоль), затем обрабатывали по каплям акрилоилхлоридом (0,240 мл, 2,96 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (24 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 30-45%) с получением N-(3-бромбензил)акриламида в виде белого твердого вещества (0,476 г, выход 74%). Масс-спектр m/z 240, 242 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.47-7.40 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.35 (dd, J=16.9, 1.3 Гц, 1H), 6.17-6.09 (m, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 5.71 (dd, J=10.2, 1.4 Гц, 1H), 4.52 (d, J=5.9 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 52. 1-(6-Броминдолин-1-ил)проп-2-ен-1-он



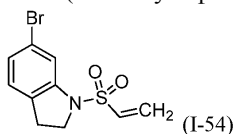
Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 51, 6-броминдолин [полученный согласно процедуре РСТ публикации № WO 2010/093949, пример 82, стадия 1] превращали в 1-(6-броминдолин-1-ил)проп-2-ен-1-он с 94% выходом. Масс-спектр m/z 252, 254 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.31 (br. s., 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.79-6.66 (m, 1H), 6.31 (dd, J=16.7, 2.2 Гц, 1H), 5.84 (dd, J=10.3, 2.2 Гц, 1H), 4.23 (t, J=8.6 Гц, 2H), 3.12 (t, J=8.5 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 53. N-(4-Бромпиридин-2-ил)акриламид



Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 51, 4-бром-2-аминопиридин превращали в N-(4-бромпиридин-2-ил)акриламид с 50% выходом после очистки методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. Масс-спектр m/z 227, 229 (M+H)⁺.

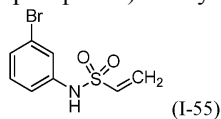
Промежуточное соединение 54. 6-Бром-1-(винилсульфонил)индолин



Раствор 6-броминдолина [полученный согласно процедуре РСТ публикации № WO 2010/093949, пример 82, стадия 1] (0,290 г, 0,732 ммоль) в DCM (3,7 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали DIEA (0,205 мл, 1,17 ммоль), затем обрабатывали по каплям 2-хлорэтансульфонилхлоридом (0,092 мл, 0,879 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали и остаток подвергали методу хроматографии на силикагеле (12 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 5-20%) с получением 6-бром-1-(винилсульфонил)индолина в виде белого твердого вещества (0,148 г, вы-

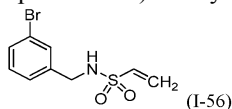
ход 70%). Масс-спектр m/z 288, 290 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.32 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.94 (dd, J=16.3, 9.9 Гц, 1H), 6.32-6.18 (m, 2H), 3.94 (t, J=8.5 Гц, 2H), 3.06 (t, J=8.5 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 55. N-(3-Бромфенил)этенсульфонамид



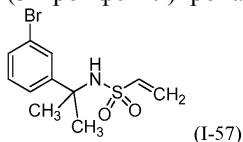
Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 54, 3-броманилин превращали в N-(3-бромфенил)этенсульфонамид с 17% выходом. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.35-7.29 (m, 2H), 7.20 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.57 (dd, J=16.4, 9.8 Гц, 1H), 6.37-6.31 (m, 2H), 6.02 (d, J=9.9 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 56. N-(3-Бромбензил)этенсульфонамид



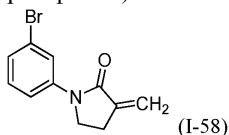
Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 54, (3-бромфенил)метанамин превращали в N-(3-бромбензил)этенсульфонамид с 41% выходом. Масс-спектр m/z 298, 300 ($M+Na$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.50-7.43 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 2H), 6.51 (dd, J=16.5, 9.9 Гц, 1H), 6.28 (d, J=16.5 Гц, 1H), 5.96 (d, J=9.9 Гц, 1H), 4.64 (br. s., 1H), 4.20 (d, J=6.2 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 57. N-(2-(3-Бромфенил)пропан-2-ил)этенсульфонамид

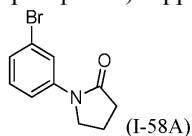


Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 54, 2-(3-бромфенил)пропан-2-амин превращали в N-(2-(3-бромфенил)пропан-2-ил)этенсульфонамид с 74% выходом. Масс-спектр m/z 326, 328 ($M+Na$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.60 (t, J=1.9 Гц, 1H), 7.42 (dddd, J=7.9, 4.9, 1.9, 1.0 Гц, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.37 (dd, J=16.5, 9.7 Гц, 1H), 6.04 (d, J=16.5 Гц, 1H), 5.72 (d, J=9.7 Гц, 1H), 4.64 (s, 1H), 1.73 (s, 6H).

Промежуточное соединение 58. 1-(3-Бромфенил)-3-метилпирролидин-2-он

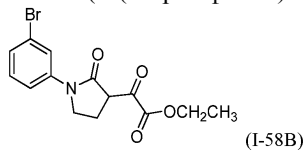


Промежуточное соединение 58A. 1-(3-Бромфенил)пирролидин-2-он



Смесь дигидрофуран-2(3H)-она (1,51 мл, 19,7 ммоль), 3-броманилина (1,79 мл, 16,5 ммоль) и концентрированной водной HCl (0,70 мл) нагревали при 160°C. Через 16 ч смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли дополнительное количество дигидрофуран-2(3H)-она (0,5 мл) и нагревание возобновляли при 160°C. Через 36 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (40 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 40-50%) с получением 1-(3-бромфенил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества (4,16 г, количественный выход). Масс-спектр m/z 240, 242 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.80 (t, J=2.0 Гц, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 3.85 (t, J=7.0 Гц, 2H), 2.63 (t, J=8.0 Гц, 2H), 2.23-2.10 (m, 2H).

Промежуточное соединение 58B. Этил-2-(1-(3-бромфенил)-2-оксопирролидин-3-ил)-2-оксоацетат



Перемешиваемую смесь гидроксида натрия (60% в минеральном масле, 1,84 г, 46,0 ммоль) в THF (43,8 мл) обрабатывали медленно раствором 1-(3-бромфенил)пирролидин-2-она (4,15 г, 16,4 ммоль) и диэтиллоксалата (4,45 мл, 32,8 ммоль) в THF (21,9 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Уксусную кислоту (1,03 мл, 18,1 ммоль) добавляли по каплям и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разделяли между EtOAc и водой. Значение pH водного слоя довели до 2-3 1 М водной HCl и

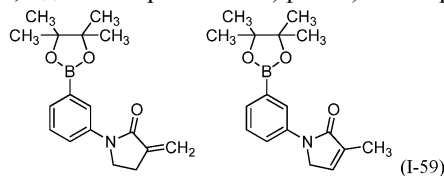
слои разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (80 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 20-30%) с получением липкого белого твердого вещества. Его суспендировали в EtOAc и осадок собирали фильтрацией с получением этил-2-(1-(3-бромфенил)-2-оксопирролидин-3-ил)-2-оксоацетата в виде белого твердого вещества (1,71 г, выход 31%). Масс-спектр m/z 340, 342 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.67 (dt, $J=7.0, 2.2$ Гц, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 4.27 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.97 (t, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.07 (t, $J=6.9$ Гц, 2H), 1.29 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 58.

Суспензию этил-2-(1-(3-бромфенил)-2-оксопирролидин-3-ил)-2-оксоацетата (1,71 г, 5,03 ммоль) и диэтиламина (1,57 мл, 15,1 ммоль) в воде (10,1 мл) при 0°C медленно обрабатывали 36,5% водным формальдегидом (1,52 мл, 20,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч с образованием липкого твердого вещества. Супернатант удаляли декантацией и остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (24 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 20-30%) с получением 1-(3-бромфенил)-3-метиленипирролидин-2-она в виде белого твердого вещества (0,497 г, выход 39%). Масс-спектр m/z 252, 254 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.92 (t, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.19-6.15 (m, 1H), 5.50-5.46 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 2H), 2.92 (tt, $J=6.9, 2.6$ Гц, 2H).

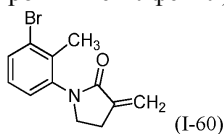
Промежуточное соединение 59.

Смесь 3-метилени-1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидин-2-она и 3-метил-1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-пиррол-2(5H)-она



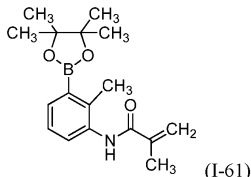
Смесь 1-(3-бромфенил)-3-метиленипирролидин-2-она [промежуточное соединение 58] (0,22 г, 0,873 ммоль), 4,4',4'',5,5,5'',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,233 г, 0,916 ммоль), ацетата калия (0,171 г, 1,745 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf) DCM (0,036 г, 0,044 ммоль) в 1,4-диоксане (2,18 мл) барботировали азотом в течение приблизительно 2-3 мин, затем нагревали при 90°C в атмосфере азота. Через 2 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через CELITE®. Твердые вещества промывали EtOAc, MeOH и ацетоном и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (12 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 20-30%) с получением смеси 3-метилени-1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидин-2-она и 3-метил-1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-пиррол-2(5H)-она в виде бесцветного масла. Масс-спектр m/z 300 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 60. 1-(3-Бром-2-метилфенил)-3-метиленипирролидин-2-он



Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 58, 3-бром-2-метиланилин превращали в 1-(3-бром-2-метилфенил)-3-метиленипирролидин-2-он. Масс-спектр m/z 266, 268 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.56 (dd, $J=7.6, 1.7$ Гц, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 6.17-6.10 (m, 1H), 5.51-5.43 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 2H), 2.98 (tt, $J=6.8, 2.6$ Гц, 2H), 2.30 (s, 3H).

Промежуточное соединение 61. N-(2-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метакриламид

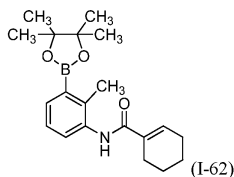


Раствор 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина [получали согласно патенту США № 8084620, промежуточное соединение 50-1] (0,200 г, 0,858 ммоль), EDC (0,296 г, 1,54 ммоль), НОВТ (0,236 г, 1,54 ммоль), метакриловой кислоты (0,073 мл, 0,867 ммоль) и DIEA (0,420 мл, 2,40 ммоль) в THF (7,2 мл) и DCM (7,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 суток. Смесь концентрировали и подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (24 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 10-30%) с получением N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метакриламида в виде не совсем белого твердого вещества (0,164 г, выход 64%). Масс-спектр m/z 302 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 7.50 (dd, $J=7.4, 1.4$ Гц, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.50-5.47 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.31 (s,

12Н).

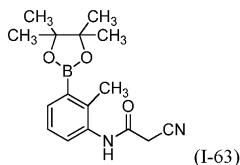
Промежуточное соединение (I-62) фенил)циклогекс-1-енкарбоксамида

62. N-(2-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклогекс-1-енкарбоксамида



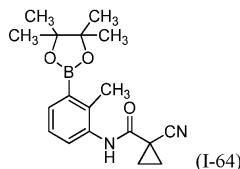
Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 61, но с замещением циклогекс-1-енкарбоновой кислоты метакриловой кислотой, 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин [получали согласно патенту США № 8084620, промежуточное соединение 50-1] превращали в N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклогекс-1-енкарбоксамида с 55% выходом. Масс-спектр m/z 342 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 7.48 (dd, J=7.5, 1.3 Гц, 1H), 7.31 (dd, J=7.8, 1.2 Гц, 1H), 7.15 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.29-2.23 (m, 2H), 2.18 (dd, J=5.9, 2.2 Гц, 2H), 1.68-1.54 (m, 4H), 1.30 (s, 12H).

Промежуточное соединение 63. 2-Циано-N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетамид



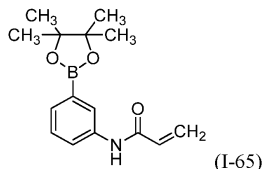
Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 61, но с замещением 2-цианоуксусной кислоты метакриловой кислотой, 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин [получали согласно патенту США № 8084620, промежуточное соединение 50-1] превращали в 2-циано-N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетамид с 89% выходом. Масс-спектр m/z 301 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.68 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.18 (t, J=7.6 Гц, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).

Промежуточное соединение 64. 1-Циано-N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропанкарбоксамида

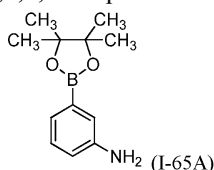


Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 61, но с замещением 1-цианопропанкарбоновой кислоты метакриловой кислотой, 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин [получали согласно патенту США № 8084620, промежуточное соединение 50-1] превращали в 1-циано-N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропанкарбоксамида с 60% выходом. Масс-спектр m/z 327 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.65 (s, 1H), 7.54 (dd, J=7.5, 1.3 Гц, 1H), 7.30 (dd, J=7.9, 1.3 Гц, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.31 (s, 12H).

Промежуточное соединение 65. N-(3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акриламид



Промежуточное соединение 65А. 3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин



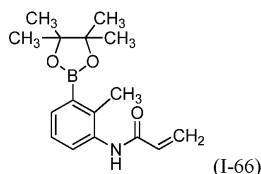
Смесь 3-броманилина (1,00 г, 5,81 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,55 г, 6,10 ммоль) и ацетата калия (1,14 г, 11,6 ммоль) в 1,4-диоксане (14,5 мл) барботировали азотом в течение 10 мин. Смесь обрабатывали аддуктом PdCl₂(dppf) DCM (0,114 г, 0,140 ммоль) и барботировали азотом еще 5 мин. Смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 2,75 ч, затем охлаждали.

дали до комнатной температуры и фильтровали через CELITE®. Твердые вещества промывали EtOAc и THF. Объединенные фильтраты концентрировали и остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (40 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 10-25%) с получением 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина в виде не совсем белого твердого вещества (1,27 г, количественный выход). Масс-спектр m/z 220 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.24-7.13 (m, 3H), 6.82-6.77 (m, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 1.35 (s, 12H).

Промежуточное соединение 65.

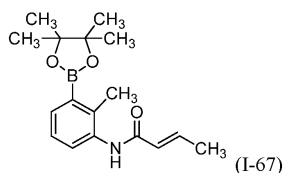
Раствор 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (0,300 г, 1,37 ммоль) и DIEA (0,311 мл, 1,78 ммоль) в DCM (9,1 мл) охлаждали на ледяной бане и обрабатывали акрилоилхлоридом (0,117 мл, 1,44 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, затем концентрировали и остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (24 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 15-40%) с получением N-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акриламида в виде белого твердого вещества (0,292 г, выход 78%). Масс-спектр m/z 270 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 66. N-(2-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акриламид



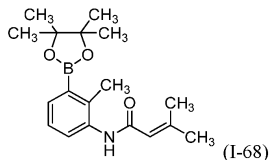
Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 65, 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин [получали согласно патенту США № 8084620, промежуточное соединение 50-1] превращали в N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акриламид с 80% выходом. Масс-спектр m/z 288 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.01 (br. s., 1H), 7.64 (d, J=5.9 Гц, 1H), 7.23 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 6.48-6.40 (m, 1H), 6.32 (br. s., 1H), 5.78 (d, J=9.5 Гц, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

Промежуточное соединение 67. (E)-N-(2-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-2-енамид



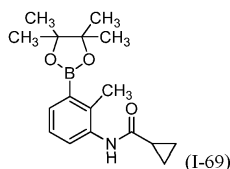
Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 65, но с замещением (E)-бут-2-еноилхлорида акрилоилхлоридом, 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин [получали согласно патенту США № 8084620, промежуточное соединение 50-1] превращали в (E)-N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-2-енамид с 85% выходом. Масс-спектр m/z 302 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.15 (t, J=7.7 Гц, 1H), 6.83-6.66 (m, 1H), 6.21 (d, J=14.7 Гц, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.86 (dd, J=6.9, 1.2 Гц, 3H), 1.30 (s, 12H).

Промежуточное соединение 68. 3-Метил-N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-2-енамид



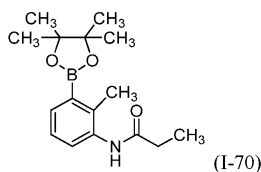
Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 65, но с замещением 3-метилбут-2-еноилхлорида акрилоилхлоридом, 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин [получали согласно патенту США № 8084620, промежуточное соединение 50-1] превращали в 3-метил-N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-2-енамид с 85% выходом. Масс-спектр m/z 316 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.44 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.14 (t, J=7.6 Гц, 1H), 5.95 (br. s., 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (d, J=1.1 Гц, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).

Промежуточное соединение 69. N-(2-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропанкарбоксамид



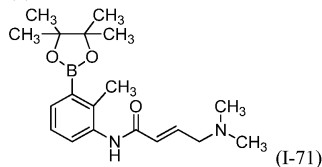
Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 65, но с замещением циклопропанкарбонилхлорида акрилоилхлоридом, 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)анилин [получали согласно патенту США № 8084620, промежуточное соединение 50-1] превращали в N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)фенил)циклопропанкарбоксамид с 71% выходом. Масс-спектр m/z 302 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.50 (br. s., 1H), 7.43 (dd, J=10.0, 7.8 Гц, 2H), 7.13 (t, J=7.6 Гц, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.87 (d, J=6.6 Гц, 1H), 1.30 (s, 12H), 0.79-0.74 (m, 4H).

Промежуточное соединение 70. N-(2-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)фенил)пропионамид



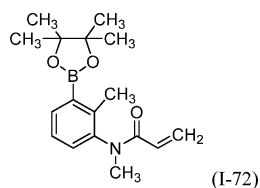
Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 65, но с замещением пропионового ангидрида акрилоилхлоридом, 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)анилин [получали согласно патенту США № 8084620, промежуточное соединение 50-1] превращали в N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)фенил)пропионамид с 88% выходом. Масс-спектр m/z 290 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 7.52-7.34 (m, 2H), 7.14 (t, J=7.6 Гц, 1H), 2.37-2.30 (m, 5H), 1.30 (s, 12H), 1.10 (t, J=7.6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 71. (E)-4-(Диметиламино)-N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)фенил)бут-2-енамид

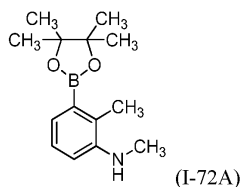


Смесь гидрохлорида (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (0,300 г, 1,81 ммоль) и каталитического количества DMF (7 мкл, 0,091 ммоль) в THF (22,6 мл) охлаждали до 0°C. По каплям добавляли оксалилхлорид (0,153 мл, 1,81 ммоль) и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч, затем нагревали при 50°C в течение 30 мин. Раствор охлаждали при 0°C, обрабатывали последовательно DIEA (0,633 мл, 3,62 ммоль) и 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)анилином [получен согласно процедуре патента США № 8084620, промежуточное соединение 50-1] (0,380 г, 1,63 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин смесь разделяли между насыщенным водным NaHCO₃ и EtOAc. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (24 г), элюировали EtOAc с содержанием возрастающего количества 2 М NH₃ в MeOH (последовательно 0%, 5% и 10%) с получением (E)-4-(диметиламино)-N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)фенил)бут-2-енамида в виде коричневого сиропа (88 мг, выход 14%). Масс-спектр m/z 345 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.15 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.70 (dt, J=15.4, 5.9 Гц, 1H), 6.35 (d, J=15.2 Гц, 1H), 3.05 (d, J=5.3 Гц, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.30 (s, 12H).

Промежуточное соединение 72. N,2-Диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)фенил)акриламид



Промежуточное соединение 72A. N,2-Диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)анилин

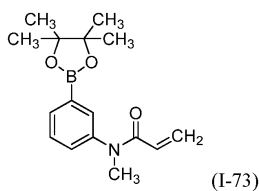


Смесь 3-бром-N,2-диметиланилина (1,90 г, 9,50 ммоль), 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2,53 г, 9,97 ммоль) и ацетата калия (1,86 г, 19,0 ммоль) в 1,4-диоксане (23,7 мл) барботировали азотом в течение 10 мин. Смесь обрабатывали аддуктом $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ DCM (0,194 г, 0,237 ммоль) и смесь барботировали азотом еще в течение 5 мин, затем нагревали с обратным холодильником. Через 2,75 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через CELITE® и твердые вещества промывали EtOAc. Объединенные фильтраты концентрировали и остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (40 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 5-15%) с получением N,2-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина в виде не совсем белого воскообразного твердого вещества (2,26 г, выход 96%). Масс-спектр m/z 249 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.21-7.12 (m, 2H), 6.72 (dd, $J=6.5$, 2.8 Гц, 1H), 3.63 (br. s., 1H), 2.90 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

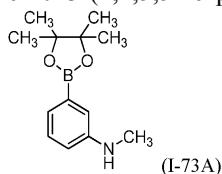
Промежуточное соединение 72.

Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 51, N,2-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин превращали в N-метил-N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акриламид в виде белого твердого вещества с 98% выходом. Масс-спектр m/z 302 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.77 (dd, $J=7.3$, 1.3 Гц, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.37 (dd, $J=16.8$, 2.1 Гц, 1H), 5.90 (dd, $J=16.9$, 10.3 Гц, 1H), 5.47 (dd, $J=10.3$, 2.2 Гц, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.37 (s, 12H).

Промежуточное соединение 73. N-Метил-N-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акриламид



Промежуточное соединение 73A. N-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин

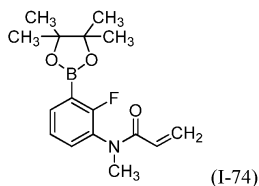


Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 72A, 3-бром-N-метиланилин превращали в N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин с количественным выходом. Масс-спектр m/z 234 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.25-7.15 (m, 2H), 7.07 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.73 (ddd, $J=7.7$, 2.6, 1.3 Гц, 1H), 4.02-3.43 (b, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

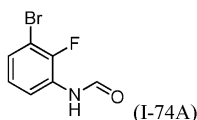
Промежуточное соединение 73.

Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 72, N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин превращали в N-метил-N-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акриламид с 88% выходом. Масс-спектр m/z 288 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.62 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.42 (t, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.37 (dd, $J=16.7$, 2.0 Гц, 1H), 6.06 (dd, $J=16.7$, 10.6 Гц, 1H), 5.51 (dd, $J=10.3$, 2.0 Гц, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

Промежуточное соединение 74. N-(2-Фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-N-метилакриламид

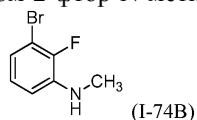


Промежуточное соединение 74A. 2-(3-Бром-2-метилфенил)формамид



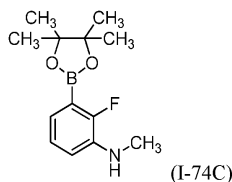
Раствор 3-бром-2-фторанилина (1,00 г, 5,26 ммоль) в муравьиной кислоте (1,99 мл, 52,6 ммоль) нагревали при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали последовательно насыщенным водным NaHCO₃ и соевым раствором, сушили и концентрировали с получением N-(3-бром-2-фторфенил)формамида в виде бежевого твердого вещества (1,02 г, выход 89%). Масс-спектр m/z 218, 220 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.40-8.17 (m, 1H), 7.53-7.41 (m, 1H), 7.31 (ddd, J=8.0, 6.6, 1.4 Гц, 1H), 7.05 (td, J=8.2, 1.4 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 74B. 3-Бром-2-фтор-N-метиланилин



Раствор N-(3-бром-2-фторфенил)формамида (1,00 г, 4,59 ммоль) в THF (15 мл) охлаждали до 0°C, обрабатывали по каплям боран-метилсульфидным комплексом (6,88 мл, 13,8 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали MeOH, перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем обрабатывали медленно 1 М водной HCl. Смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали 1 М водным NaOH и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном с получением 3-бром-2-фтор-N-метиланилина в виде бесцветного масла (0,800 г, выход 85%). Масс-спектр m/z 204, 206 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.92-6.86 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.63-6.56 (m, 1H), 4.03 (br. s., 1H), 2.88 (d, J=4.6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 74C. 2-Фтор-N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин

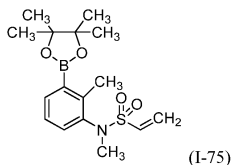


Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 72A, 3-бром-2-фтор-N-метиланилин превращали в 2-фтор-N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин с 71% выходом. Масс-спектр m/z 252 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.02 (d, J=7.3 Гц, 2H), 6.85-6.73 (m, 1H), 4.07-3.85 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.38-1.32 (m, 12H).

Промежуточное соединение 74.

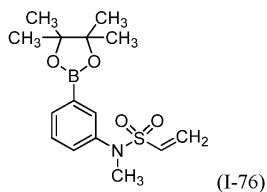
Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 72, 2-фтор-N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин превращали в N-(2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-N-метилакриламид с 56% выходом. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.74 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.22-7.06 (m, 1H), 6.37 (d, J=16.7 Гц, 1H), 6.16-5.87 (m, 1H), 5.52 (d, J=10.1 Гц, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.38 (s, 12H).

Промежуточное соединение 75. N-Метил-N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этенсульфонамид



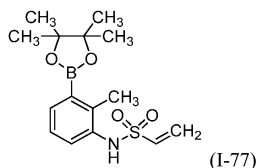
Раствор N,2-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина [промежуточное соединение 72A] (0,500 г, 2,02 ммоль) в DCM (10,1 мл), охлажденный до 0°C, обрабатывали DIEA (0,530 мл, 3,03 ммоль), затем по каплям добавляли 2-хлорэтансульфонилхлорид (0,254 мл, 2,43 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (24 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 10-20%) с получением N-метил-N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этенсульфонамида в виде белого воскообразного твердого вещества (0,432 г, выход 63%). Масс-спектр m/z 338 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.75 (dd, J=7.3, 1.3 Гц, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.62 (dd, J=16.5, 9.9 Гц, 1H), 6.23 (d, J=16.7 Гц, 1H), 6.02 (d, J=9.9 Гц, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

Промежуточное соединение 76. N-Метил-N-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этенсульфонамид



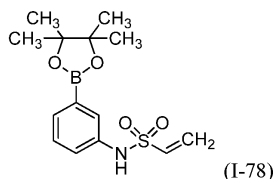
Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 75, N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин [промежуточное соединение 73А] превращали в N-метил-N-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этенсульфонамид с 61% выходом. Масс-спектр m/z 324 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.62-7.54 (m, 2H), 7.51-7.37 (m, 2H), 6.86 (dd, J=16.4, 10.0 Гц, 1H), 6.14 (d, J=10.1 Гц, 1H), 6.02 (d, J=16.5 Гц, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).

Промежуточное соединение 77. N-(2-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этенсульфонамид



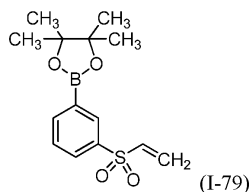
Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 75, 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин [получен согласно процедуре патента США № 8084620, промежуточное соединение 46-1, стадия 1] превращали в N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этенсульфонамид с 49% выходом. Масс-спектр m/z 324 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.27 (d, J=6.6 Гц, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.83 (dd, J=16.5, 9.9 Гц, 1H), 5.99-5.89 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).

Промежуточное соединение 78. N-(3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этенсульфонамид

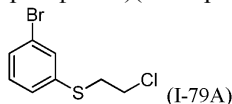


Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 75, 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин [промежуточное соединение 65А] превращали в N-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этенсульфонамид с 40% выходом. Масс-спектр m/z 310 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.63 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.47 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 6.57 (dd, J=16.5, 9.9 Гц, 1H), 6.34-6.26 (m, 2H), 5.97 (d, J=9.9 Гц, 1H), 1.36 (s, 12H).

Промежуточное соединение 79. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(3-(винилсульфонил)фенил)-1,3,2-диоксаборолан

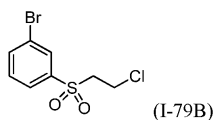


Промежуточное соединение 79А. (3-Бромфенил)(2-хлорэтил)сульфан



Смесь 3-бромбензотиола (1,09 мл, 10,6 ммоль), 1-бром-2-хлорэтана (1,76 мл, 21,2 ммоль) и K₂CO₃ (1,46 г, 10,6 ммоль) в DMF (10,6 мл) нагревали при 60°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали всю ночь. Через 16 ч смесь разделяли между водой и эфиром. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили и концентрировали с получением (3-бромфенил)(2-хлорэтил)сульфана в виде бесцветного масла (2,63 г, выход 99%), используемого без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.53 (t, J=1.8 Гц, 1H), 7.38 (ddd, J=8.0, 1.8, 1.0 Гц, 1H), 7.31 (ddd, J=7.8, 1.8, 1.0 Гц, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H).

Промежуточное соединение 79В. 1-Бром-3-((2-хлорэтил)сульфонил)бензол

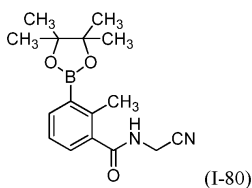


Раствор (3-бромфенил)(2-хлорэтил)сульфана (2,63 г, 10,5 ммоль) в DCM (10,5 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали частями раствором м-хлорпероксибензойной кислоты (6,01 г, 26,1 ммоль) в DCM (40 мл). Полученную в результате суспензию перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Смесь разбавляли DCM, обрабатывали насыщенным водным NaHCO₃ и тиосульфатом натрия. Органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (40 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 5-30%) с получением 1-бром-3-((2-хлорэтил)сульфонил)бензола в виде белого твердого вещества (2,93 г, выход 99%). Масс-спектр m/z 283, 285 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (t, J=1.9 Гц, 1H), 7.86 (dddd, J=14.5, 7.9, 1.8, 1.1 Гц, 2H), 7.49 (t, J=7.9 Гц, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.59-3.52 (m, 2H).

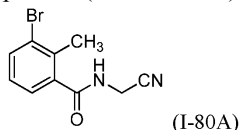
Промежуточное соединение 79.

Смесь 1-бром-3-((2-хлорэтил)сульфонил)бензола (0,500 г, 1,76 ммоль), 4,4,4',4'',5,5,5',5''-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,470 г, 1,85 ммоль), ацетата калия (0,346 г, 3,53 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf) DCM (0,036 г, 0,044 ммоль) в 1,4-диоксане (4,41 мл) барботировали азотом приблизительно в течение 2-3 мин, затем нагревали с обратным холодильником. Через 2,5 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через CELITE®. Твердые вещества промывали EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (24 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 10-25%) с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-(винилсульфонил)фенил)-1,3,2-диоксаборолана в виде светло-желтого воскообразного твердого вещества (0,196 г, 80% чистоты, выход 30%), используемого без дополнительной очистки. Масс-спектр m/z 295 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 6.73-6.63 (m, 1H), 6.48 (d, J=16.5 Гц, 1H), 6.04 (d, J=9.7 Гц, 1H), 1.36 (s, 12H).

Промежуточное соединение 80. N-(Цианометил)-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



Промежуточное соединение 80А. 3-Бром-N-(цианометил)-2-метилбензамид

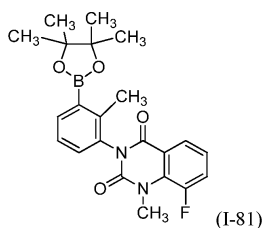


Раствор 3-бром-2-метилбензойной кислоты (0,500 г, 2,33 ммоль), EDC (0,669 г, 3,49 ммоль), НОВТ (0,534 г, 3,49 ммоль) и DIEA (1,22 мл, 6,98 ммоль) в THF (14,5 мл) и DCM (14,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем обрабатывали 2-аминоацетонитрила гидрохлоридом (0,237 г, 2,56 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем разделяли между насыщенным водным NaHCO₃ и EtOAc. Органическую фазу сушили и концентрировали и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (24 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 20-40%) с получением 3-бром-N-(цианометил)-2-метилбензамида в виде белого твердого вещества (0,554 г, 94% выход). Масс-спектр m/z 253, 255 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.67 (dd, J=8.0, 1.0 Гц, 1H), 7.30 (dd, J=1.1, 0.9 Гц, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.14 (br. s., 1H), 4.38 (d, J=5.9 Гц, 2H), 2.48 (s, 3H).

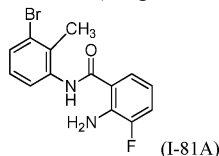
Промежуточное соединение 80.

Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 65А, 3-бром-N-(цианометил)-2-метилбензамид превращали в N-(цианометил)-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид в виде желтого твердого вещества с 91% выходом. Масс-спектр m/z 301 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.96 (t, J=5.6 Гц, 1H), 7.69 (dd, J=7.5, 1.5 Гц, 1H), 7.37 (dd, J=7.6, 1.4 Гц, 1H), 7.30-7.18 (m, 1H), 4.28 (d, J=5.5 Гц, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.31 (s, 12H).

Промежуточное соединение 81. 8-Фтор-1-метил-3-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион



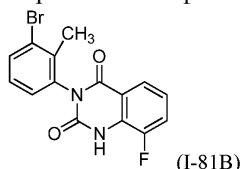
Промежуточное соединение 81А. 2-Амино-N-(3-бром-2-метилфенил)-3-фторбензамид



Раствор 8-фтор-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-диона (2,00 г, 11,0 ммоль) и 3-бром-2-метиланилина (4,11 г, 22,1 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в закупоренном реакционном сосуде нагревали при 110°C в течение 4 суток. Смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали 10% водным K_2CO_3 и перемешивали в течение 30 мин. Смесь экстрагировали трижды DCM и объединенные органические фазы промывали водой, сушили и концентрировали. Остаток измельчали в порошок с эфиром и осадок собирали фильтрацией с получением серого твердого вещества (2,50 г). Фильтрат концентрировали и остаток снова измельчали в порошок с эфиром с получением серого твердого вещества (230 мг). Два твердых вещества объединяли с получением 2-амино-N-(3-бром-2-метилфенил)-3-фторбензамида в виде серого твердого вещества (2,73 г, выход 78%). Масс-спектр m/z 323, 325 ($M+H$)⁺. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.65 (br. s., 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.32 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.73-6.64 (m, 1H), 5.69 (br. s., 2H), 2.44 (s, 3H).

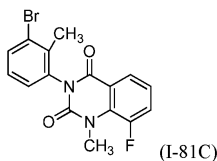
Альтернативный синтез 2-амино-N-(3-бром-2-метилфенил)-3-фторбензамида: Суспензию 8-фтор-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-диона (3,00 г, 16,6 ммоль) в ксилоле (50 мл) обрабатывали 3-бром-2-метиланилином (3,08 г, 16,6 ммоль) и нагревали до температуры образования флегмы. Через 6 ч смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры всю ночь. Полученную в результате суспензию разбавляли гексаном и осадок собирали фильтрацией, промывали гексаном и сушили на воздухе с получением 2-амино-N-(3-бром-2-метилфенил)-3-фторбензамида в виде белого твердого вещества (4,50 г, выход 84%).

Промежуточное соединение 81В. 3-(3-Бром-2-метилфенил)-8-фторхиназолин-2,4(1Н,3Н)-дион



Раствор 2-амино-N-(3-бром-2-метилфенил)-3-фторбензамида (5,70 г, 17,6 ммоль) в THF (100 мл) обрабатывали бис-(трихлорметил)карбонатом [трифосген] (6,28 г, 21,2 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 15 мин. Смесь разбавляли EtOAc, осторожно обрабатывали насыщенным водным $NaHCO_3$ и перемешивали при комнатной температуре до остановки выделения газа. Органическую фазу отделяли и промывали последовательно насыщенным водным $NaHCO_3$, водой и соевым раствором и сушили и концентрировали. Остаток измельчали в порошок с эфиром с получением 3-(3-бром-2-метилфенил)-8-фторхиназолин-2,4(1Н,3Н)-диона в виде не совсем белого твердого вещества (6,00 г, выход 97%). Масс-спектр m/z 349, 351 ($M+H$)⁺. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, $J=17.6$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.70 (dd, $J=7.8, 1.2$ Гц, 1H), 7.54-7.43 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 2.28 (s, 3H).

Промежуточное соединение 81С. 3-(3-Бром-2-метилфенил)-8-фтор-1-метилхиназолин-2,4(1Н,3Н)-дион



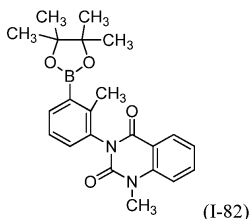
Раствор 3-(3-бром-2-метилфенил)-8-фторхиназолин-2,4(1Н,3Н)-диона (4,80 г, 13,8 ммоль) в DMF (25 мл) обрабатывали Cs_2CO_3 (13,4 г, 41,2 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре и быстро обрабатывали по каплям йодметаном (4,30 мл, 68,7 ммоль) и перемешивали быстро при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc и водой (200 мл). Органическую фазу отделяли и промывали последовательно водой и соевым раствором, затем сушили и концентрировали с получением 3-(3-бром-2-метилфенил)-8-фтор-1-метилхиназолин-2,4(1Н,3Н)-диона в виде коричневого

стеклообразного твердого вещества (4,80 г, выход 96%). Масс-спектр m/z 363, 365 ($M+H$)⁺.

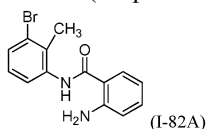
Промежуточное соединение 81.

Смесь 3-(3-бром-2-метилфенил)-8-фтор-1-метилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (4,80 г, 13,2 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (4,36 г, 17,2 ммоль), ацетата калия (3,89 г, 39,6 ммоль) и аддукта $PdCl_2(dppf)$ DCM (0,540 г, 0,661 ммоль) в 1,4-диоксане (65 мл) нагревали до температуры образования флегмы в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь фильтровали через CELITE® и твердые вещества промывали EtOAc. Фильтрат разбавляли EtOAc, промывали водой и сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (80 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 20-50%) с получением 8-фтор-1-метил-3-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона в виде белого твердого вещества (4,61 г, выход 85%). Масс-спектр m/z 411 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.14-8.08 (m, 1H), 7.93 (dd, $J=7.5$, 1.3 Гц, 1H), 7.48 (ddd, $J=14.0$, 8.0, 1.5 Гц, 1H), 7.34 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 3.88 (d, $J=7.9$ Гц, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

Промежуточное соединение 82. 1-Метил-3-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион



Промежуточное соединение 82A. 2-Амино-N-(3-бром-2-метилфенил)бензамид

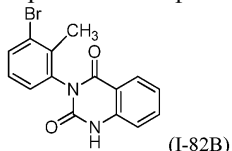


Раствор 2-аминобензойной кислоты (5,00 г, 36,5 ммоль) и тионилхлорида (8,68 г, 72,9 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 60 мин. Смесь концентрировали и остаток суспендировали в THF (50 мл), охлаждали на бане с ледяной водой и обрабатывали 3-бром-2-метиланилином (20,35 г, 109 ммоль). Полученную в результате суспензию нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали 10% водным K_2CO_3 (50 мл), энергично перемешивали в течение 15 мин и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-амино-N-(3-бром-2-метилфенил)бензамида в виде светло-желтого твердого вещества (4,70 г, выход 42%). Масс-спектр m/z 305, 307 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.67 (br. s., 1H), 7.54 (dd, $J=8.3$, 1.2 Гц, 1H), 7.48 (dd, $J=7.9$, 0.9 Гц, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.15 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.81-6.73 (m, 2H), 5.59 (br. s., 2H), 2.45 (s, 3H).

Альтернативный синтез 2-амино-N-(3-бром-2-метилфенил)бензамида.

Суспензию 1H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-диона (5,00 г, 30,7 ммоль) и 3-бром-2-метиланилина (5,70 г, 30,7 ммоль) в ксилоле (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч. Растворитель удаляли дистилляцией и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (120 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-50%) с получением 2-амино-N-(3-бром-2-метилфенил)бензамида в виде не совсем белого твердого вещества (2,30 г, выход 24%).

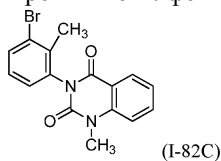
Промежуточное соединение 82B. 3-(3-Бром-2-метилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион



Раствор 2-амино-N-(3-бром-2-метилфенил)бензамида (2,00 г, 6,55 ммоль) в THF (50 мл) обрабатывали бис-(трихлорметил)карбонатом [трифосген] (2,92 г, 9,83 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 60 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали насыщенным водным $NaHCO_3$, экстрагировали EtOAc и объединенные органические фазы дважды промывали насыщенным $NaHCO_3$, затем водой, сушили и концентрировали. Остаток измельчали в порошок с DCM с получением белого твердого вещества, которое собирали фильтрацией. Остаток из концентрирования фильтрата измельчали в порошок с DCM с получением дополнительного количества белого твердого вещества, которое собирали фильтрацией. Два твердых вещества объединяли с получением 3-(3-бром-2-метилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона в виде белого твердого вещества (2,10 г, выход 97%). Масс-спектр m/z 331, 333 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, $MeOH-d_4$) δ 8.07 (dd, $J=7.92$, 1.32 Гц, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 4H), 2.20 (s, 3H). ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.38 (br. s., 1H), 8.19 (dd, $J=7.9$, 1.1 Гц,

1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.35-7.17 (m, 3H), 7.04-6.97 (m, 1H), 2.28 (s, 3H).

Промежуточное соединение 82С. 3-(3-Бром-2-метилфенил)-1-метилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

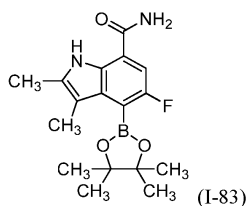


Суспензию 3-(3-бром-2-метилфенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона (23,02 г, 69,5 ммоль) и Cs_2CO_3 (34,0 г, 104 ммоль) в DMF (70 мл), охлажденную на бане с ледяной водой, обрабатывали частями йодметаном (5,22 мл, 83 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и водой с образованием осадка, который собирали фильтрацией. Собранное твердое вещество промывали водой и сушили всю ночь в вакууме с получением белого твердого вещества. Органическую фазу фильтрата отделяли, промывали трижды 10% водным LiCl, затем дважды промывали водой, сушили и концентрировали с получением дополнительного твердого вещества. Два твердых вещества объединяли с получением 3-(3-бром-2-метилфенил)-1-метилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона в виде белого твердого вещества (15,56 г, выход 92%). Масс-спектр m/z 345, 347 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 82.

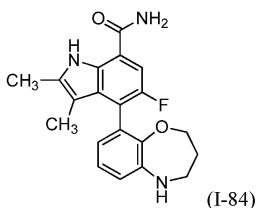
Смесь 3-(3-бром-2-метилфенил)-1-метилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (36,39 г, 105 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (40,2 г, 158 ммоль), аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ DCM (4,30 г, 5,27 ммоль) и ацетата калия (31,0 г, 316 ммоль) в 1,4-диоксане (500 мл) и DMSO (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ DCM (1,47 г) и смесь нагревали с обратным холодильником еще в течение 6 ч. Охлажденную смесь фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc, встряхивали с водой и обе фазы фильтровали через CELITE® с удалением черного осадка. Органическую фазу фильтрата отделяли, промывали последовательно водой и солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (2 колонки 330 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 20-100%). Остаток из концентрирования содержащего продукт элюента измельчали в порошок с EtOAc с получением твердого вещества, которое собирали фильтрацией. Фильтрат концентрировали и кристаллизировали из EtOAc с получением дополнительного твердого вещества. Маточный раствор из такой кристаллизации концентрировали и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (330 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 20-50%) с получением дополнительное твердое вещество. Три твердых вещества объединяли с получением 1-метил-3-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона в виде белого твердого вещества (21,2 г, выход 51%). Масс-спектр m/z 393 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.64 (ddd, $J=8.5, 7.3, 1.5$ Гц, 1H), 7.59 (dd, $J=7.4, 1.4$ Гц, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.12 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.39 (s, 12H).

Промежуточное соединение 83. 5-Фтор-2,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-7-карбоксамид



Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 9, 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид [промежуточное соединение 2] превращали в 5-фтор-2,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-7-карбоксамид с 38% выходом. Масс-спектр m/z 333 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.27 (d, $J=10.1$ Гц, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.44 (s, 12H).

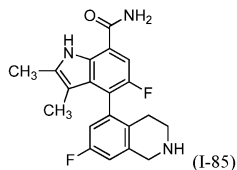
Промежуточное соединение 84. (RS)-5-Фтор-2,3-диметил-4-(2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-9-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль



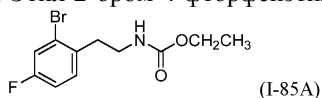
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 48, 9-бром-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин [полученный согласно процедурам, описанным в примере 13 РСТ пуб-

ликации № WO 2012/149236] превращали в (RS)-5-фтор-2,3-диметил-4-(2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-9-ил)-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 354 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 85. (RS)-5-Фтор-4-(7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль

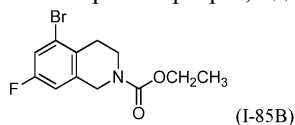


Промежуточное соединение 85A. Этил-2-бром-4-фторфенэтилкарбамат



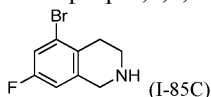
Смесь 3-(2-бром-4-фторфенил)пропановой кислоты (2,00 г, 8,10 ммоль), EtOH (0,945 мл, 16,2 ммоль), TEA (3,38 мл, 24,3 ммоль) и дифенилфосфорилазида (2,45 г, 8,90 ммоль) в безводном THF (20 мл) нагревали при 80°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали и остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-100%) с получением этил-2-бром-4-фторфенэтилкарбамата в виде бесцветного смолистого вещества (2,03 г, выход 82%). Масс-спектр m/z 290, 292 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.31 (dd, $J=8.3, 2.5$ Гц, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.99 (td, $J=8.3, 2.6$ Гц, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 4.19-4.06 (m, 2H), 3.43 (q, $J=6.6$ Гц, 2H), 2.95 (t, $J=6.9$ Гц, 2H), 1.30-1.19 (m, 3H).

Промежуточное соединение 85B. Этил 5-бром-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат



Раствор этил-2-бром-4-фторфенэтилкарбамата (1,30 г, 4,48 ммоль) в уксусной кислоте (9,00 мл, 157 ммоль) и серной кислоты (3,00 мл, 56,3 ммоль) перемешивали при 0°C и обрабатывали параформальдегидом (0,148 г, 4,93 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение трех суток, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным NaHCO₃ и 1 М водным HCl, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-30%) с получением этил-5-бром-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата в виде белого твердого вещества (334 мг, выход 23%). Масс-спектр m/z 302, 304 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 85C. 5-Бром-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

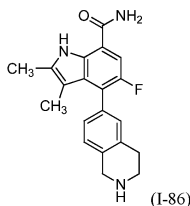


Раствор этил-5-бром-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата (350 мг, 1,16 ммоль) в этиленгликоле (7,0 мл) обрабатывали раствором KOH (5,85 г, 104 ммоль) в воде (5,6 мл) и смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой сушили и концентрировали с получением 5-бром-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, используемого без дополнительной очистки. Масс-спектр m/z 230, 232 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 85.

Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 48, 5-бром-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин превращали в (RS)-5-фтор-4-(7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 356 ($M+H$)⁺.

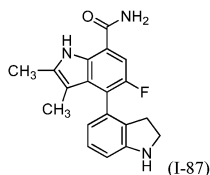
Промежуточное соединение 86. 5-Фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль



Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 48, 6-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин гидрохлорид превращали в 5-фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 338 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7.42 (d, $J=10.6$ Гц, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.59 (td, $J=6.4, 2.3$ Гц, 2H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.36 (s,

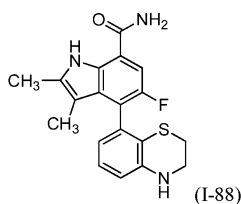
3H), 1.65 (s, 3H).

Промежуточное соединение 87. (RS)-5-Фтор-4-(индолин-4-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль



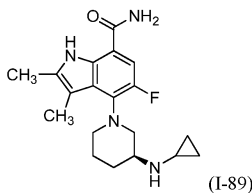
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 48, 4-броминдолин превращали в (RS)-5-фтор-4-(индолин-4-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 324 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 88. (RS)-4-(3,4-Дигидро-2H-бензо[b][1,4]тиазин-8-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль

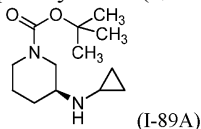


Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 48, 8-бром-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]тиазин [полученный согласно процедурам, описанным в примере 331 РСТ публикации № WO 2012/149236] превращали в (RS)-4-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]тиазин-8-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 356 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7.38 (d, J=10.4 Гц, 1H), 7.11-7.02 (m, 1H), 6.87 (dd, J=8.1, 1.3 Гц, 1H), 6.76 (dd, J=7.4, 1.2 Гц, 1H), 3.63 (dtd, J=8.1, 6.0, 1.9 Гц, 2H), 3.05 (dt, J=6.6, 4.0 Гц, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

Промежуточное соединение 89. (S)-4-(3-(Циклопропиламино)пиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид

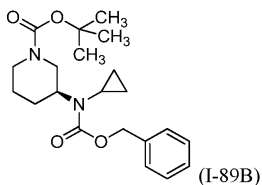


Промежуточное соединение 89A. (S)-трет-Бутил-3-(циклопропиламино)пиперидин-1-карбоксилат



Раствор (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,99 ммоль), (1-этоксциклопропокси)триметилсилана (0,870 г, 4,99 ммоль) и уксусной кислоты (2,86 мл, 49,9 ммоль) в MeOH (15 мл) обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,471 г, 7,49 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 14 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным NaHCO₃, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-100%) с получением (S)-трет-бутил-3-(циклопропиламино)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (180 мг, выход 15%). Масс-спектр m/z 241 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 4.19-4.09 (m, 1H), 3.84 (d, J=12.8 Гц, 1H), 2.83 (ddd, J=13.5, 10.9, 3.1 Гц, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.18 (tt, J=7.0, 3.6 Гц, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H), 0.53-0.47 (m, 2H), 0.38-0.33 (m, 2H).

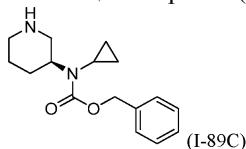
Промежуточное соединение 89B. (S)-трет-Бутил-3-(((бензилокси)карбонил)(циклопропил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



Раствор (S)-трет-бутил-3-(циклопропиламино)пиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,749 ммоль) и бензил-(2,5-диоксопирролидин-1-ил) карбоната (560 мг, 2,25 ммоль) в THF (2 мл) обрабатывали TEA (313 мкл, 2,25 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным NaHCO₃, сушили и концентрировали. Остаток подвергали

методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-100%), затем очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением (S)-трет-бутил-3-(((бензилокси)карбонил)(циклопропил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного вязкого масла (200 мг, выход 71%). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 7.44-7.26 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.00 (d, $J=11.4$ Гц, 2H), 3.62-3.45 (m, 1H), 3.10 (t, $J=11.9$ Гц, 1H), 2.72-2.50 (m, 2H), 2.10 (qd, $J=12.5$, 3.9 Гц, 1H), 1.89 (d, $J=11.7$ Гц, 1H), 1.74 (d, $J=13.6$ Гц, 1H), 1.55-1.38 (m, 10H), 0.90-0.77 (m, 2H), 0.74-0.61 (m, 2H).

Промежуточное соединение 89C. (S)-Бензилциклопропил(пиперидин-3-ил)карбамат

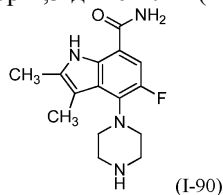


Раствор (S)-трет-бутил-3-(((бензилокси)карбонил)(циклопропил)амино)-пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,534 ммоль) в DCM (1 мл) обрабатывали TFA (0,50 мл, 6,49 ммоль) и смесь оставляли отстаиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM, промывали насыщенным водным NaHCO_3 , сушили и концентрировали с получением (S)-бензилциклопропил(пиперидин-3-ил)карбамата в виде бесцветного масла (140 мг, выход 96%). Масс-спектр m/z 275 ($M+H$) $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 7.43-7.16 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 3.66 (dtd, $J=11.7$, 7.9, 4.0 Гц, 1H), 2.96-2.86 (m, 3H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.41 (td, $J=12.7$, 2.9 Гц, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.87 (dd, $J=12.3$, 3.1 Гц, 1H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.60-1.46 (m, 1H), 0.83-0.76 (m, 2H), 0.70-0.62 (m, 2H).

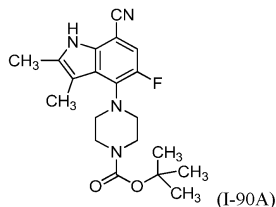
Промежуточное соединение 89.

Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 13, (S)-бензилциклопропил(пиперидин-3-ил)карбамат и 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 12] превращали в (S)-4-(3-(циклопропиламино)пиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 345 ($M+H$) $^+$.

Промежуточное соединение 90. 5-Фтор-2,3-диметил-4-(пиперазин-1-ил)-1H-индол-7-карбоксамид



Промежуточное соединение 90A. трет-Бутил-4-(7-циано-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат

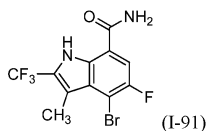


Смесь 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрила [промежуточное соединение 12] (0,200 г, 0,749 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (0,146 г, 0,786 ммоль), Cs_2CO_3 (0,488 г, 1,50 ммоль), 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-динафта (0,023 г, 0,037 ммоль) и трис-(дибензилиден-ацетон)дипалладия (0,034 г, 0,037 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) барботировали азотом и нагревали всю ночь при 95°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через CELITE® и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-100%) с получением трет-бутил-4-(7-циано-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (0,194 г, выход 70%). Масс-спектр m/z 373 ($M+H$) $^+$.

Промежуточное соединение 90.

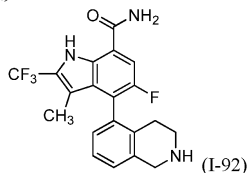
Смесь трет-бутил-4-(7-циано-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,195 г, 0,524 ммоль), хлортриметилсилана (5,00 мл, 39,1 ммоль) и воды (2,50 мл, 139 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение двух суток. Верхний слой удаляли декантацией, а оставшийся водный слой концентрировали с получением 5-фтор-2,3-диметил-4-(пиперазин-1-ил)-1H-индол-7-карбоксамида, HCl соли, в виде коричневого твердого вещества (166 мг, выход 97%), используемого без дополнительной очистки. Масс-спектр m/z 291 ($M+H$) $^+$.

Промежуточное соединение 91. 4-Бром-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоксамид



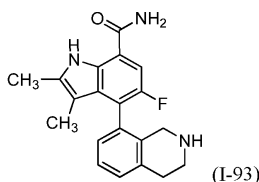
4-Бром-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоксамид получали на основании процедур, используемых для получения промежуточного соединения 2, с замещением 1,1,1-трифтор-2-бутанона 2-бутанолом. Масс-спектр m/z 339, 341 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7.75 (d, J=9.7 Гц, 1H), 2.70 (q, J=1.7 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 92. (RS)-5-Фтор-3-метил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-5-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль



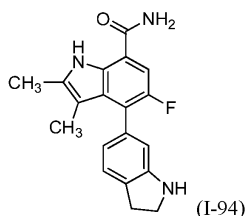
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 42, 4-бром-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоксамид [промежуточное соединение 91] превращали в (RS)-5-фтор-3-метил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-5-ил)-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 392 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 93. (RS)-5-Фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-8-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль



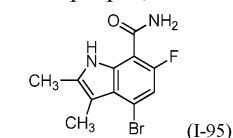
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 48, 8-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин, HCl соль, превращали в (RS)-5-фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-8-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 338 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 94. 5-Фтор-4-(индолин-6-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль



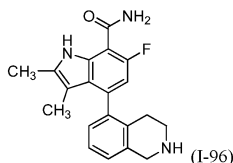
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 48, 6-броминдолин превращали в 5-фтор-4-(индолин-6-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 324 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 95. 4-Бром-6-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид



Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 2 из промежуточного соединения 2A, 4-бром-2,6-дифторбензойную кислоту превращали в 4-бром-6-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 285, 287 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7.08 (d, J=12.0 Гц, 1H), 2.44 (d, J=0.5 Гц, 3H), 2.36 (s, 3H).

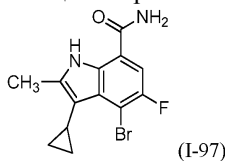
Промежуточное соединение 96. 6-Фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль



Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 42, 4-бром-6-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид [промежуточное соединение 95] превращали в 6-фтор-2,3-

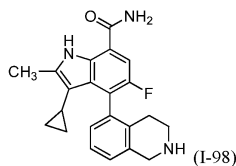
диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 338 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7.45-7.38 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.29 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.64 (d, $J=13.0$ Гц, 1H), 4.48 (d, $J=2.9$ Гц, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.82-2.60 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.57 (d, $J=0.5$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 97. 4-Бром-3-циклопропил-5-фтор-2-метил-1H-индол-7-карбоксамид



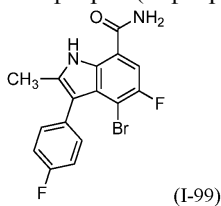
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 2 из промежуточного соединения 2В, 1-циклопропилпропан-2-он превращали в 4-бром-3-циклопропил-5-фтор-2-метил-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 312, 314 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7.49 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.93 (br. s., 1H), 1.04 (d, $J=6.5$ Гц, 2H), 0.68 (d, $J=4.3$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 98. (RS)-3-Циклопропил-5-фтор-2-метил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль



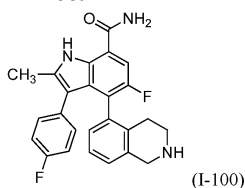
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 2 из промежуточного соединения 2В, 1-(4-фторфенил)пропан-2-он превращали в 4-бром-3-циклопропил-5-фтор-2-метил-1H-индол-7-карбоксамид [промежуточное соединение 97] превращали в (RS)-3-циклопропил-5-фтор-2-метил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 364 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 99. 4-Бром-5-фтор-3-(4-фторфенил)-2-метил-1H-индол-7-карбоксамид



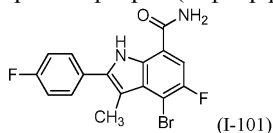
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 2 из промежуточного соединения 2В, 1-(4-фторфенил)пропан-2-он превращали в 4-бром-5-фтор-3-(4-фторфенил)-2-метил-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 365, 367 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7.51 (d, $J=9.9$ Гц, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

Промежуточное соединение 100. (RS)-5-Фтор-3-(4-фторфенил)-2-метил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль



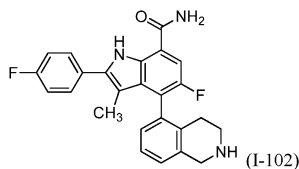
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 2 из промежуточного соединения 2В, 1-(4-фторфенил)пропан-1-он превращали в 4-бром-5-фтор-2-(4-фторфенил)-3-метил-1H-индол-7-карбоксамид [промежуточное соединение 99] превращали в (RS)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-2-метил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 418 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 101. 4-Бром-5-фтор-2-(4-фторфенил)-3-метил-1H-индол-7-карбоксамид



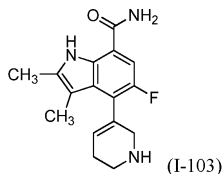
Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 2 из промежуточного соединения 2В, 1-(4-фторфенил)пропан-1-он превращали в 4-бром-5-фтор-2-(4-фторфенил)-3-метил-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 365, 367 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7.67-7.61 (m, 2H), 7.56 (d, $J=9.9$ Гц, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

Промежуточное соединение 102. (RS)-5-Фтор-2-(4-фторфенил)-3-метил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль

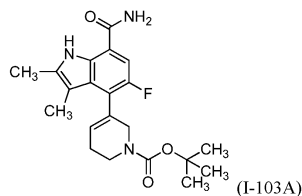


Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 42, 4-бром-5-фтор-2-(4-фторфенил)-3-метил-1H-индол-7-карбоксамид [промежуточное соединение 101] превращали в (RS)-5-фтор-2-(4-фторфенил)-3-метил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 418 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 103. 5-Фтор-2,3-диметил-4-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль



Промежуточное соединение 103A. трет-Бутил-3-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)карбоксилат

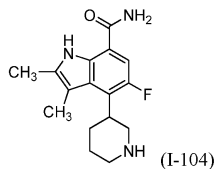


Смесь 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 2] (120 мг, 0,421 ммоль), трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)карбоксилата (130 мг, 0,421 ммоль), K₃PO₄ (179 мг, 0,842 ммоль) и 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (13,7 мг, 0,021 ммоль) в THF (2 мл) и воде (0,2 мл) продували азотом и перемешивали при 60°C всю ночь. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через CELITE® и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-50%) с получением трет-бутил-3-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)карбоксилата в виде желтого смолистого вещества (135 мг, выход 74%). Масс-спектр m/z 388 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 103.

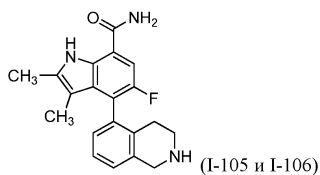
Раствор трет-бутил-3-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)карбоксилата (69 мг, 0,178 ммоль) и TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) в DCM (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали с получением 5-фтор-2,3-диметил-4-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-индол-7-карбоксамида, TFA соли, в виде светло-коричневого твердого вещества (70 мг, выход 88%). Масс-спектр m/z 288 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7.37 (d, J=11.1 Гц, 1H), 6.01 (tt, J=3.9, 1.9 Гц, 1H), 4.03-3.80 (m, 2H), 3.57-3.39 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.40-2.36 (m, 3H), 2.22 (s, 3H).

Промежуточное соединение 104. (RS)-5-Фтор-2,3-диметил-4-(пиперидин-3-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль

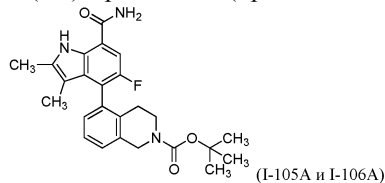


Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 38, 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид [промежуточное соединение 2] превращали в (RS)-5-фтор-2,3-диметил-4-(пиперидин-3-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 290 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7.39-7.32 (m, 1H), 4.11-3.99 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.16-3.03 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23-1.86 (m, 4H).

Промежуточные соединения 105 и 106. 5-Фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид (простые энантимеры)



Промежуточные соединения 105A и 106A. трет-Бутил-5-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат (простые энантимеры)



Пробу (RS)-трет-бутил-5-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата [промежуточное соединение 42A] (754 мг) отделяли методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: AD-H (3×25 см, 5 мкм); подвижная фаза: CO₂-MeOH (85:15) при 150 мл/мин; подготовка проб: 37,7 мг/мл в MeOH-DCM (1:1); вводимый объем: 1 мл).

Из фракций первого пика, элюируемого из колонки, получали один энантиомер трет-бутил-5-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата [промежуточное соединение 105A] в виде белого твердого вещества (249 мг). Масс-спектр m/z 438 (M+H)⁺.

Из фракций второго пика, элюируемого из колонки, получали другой энантиомер трет-бутил-5-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата [промежуточное соединение 106A] в виде не совсем белого твердого вещества (232 мг). Методом аналитической хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии выявляли загрязнение 1,5% первым энантиомером. Разделение методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии повторяли с получением второго энантиомера [промежуточное соединение 106A] в виде белого твердого вещества (203 мг). Масс-спектр m/z 438 (M+H)⁺.

При альтернативном разделении методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (RS)-трет-бутил-5-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата [промежуточное соединение 42A] (754 мг) использовали подобные условия, но с подвижной фазой, состоящей из CO₂-MeOH (75:25), содержащей 0,1% водный NH₄OH. Из фракций второго пика, элюируемого из колонки, получали промежуточное соединение 106A в виде белого твердого вещества.

Абсолютные стереохимии промежуточных соединений 105A и 106A не были указаны.

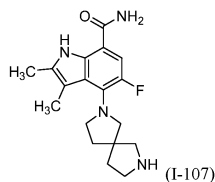
Промежуточное соединение 105.

Смесь простого энантиомера трет-бутил-5-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата [промежуточное соединение 105A] (0,249 г, 0,569 ммоль) и TFA (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Смесь концентрировали и остаток растворяли в EtOAc, дважды промывали 1,5 М водным Na₂HPO₄, затем соевым раствором. Водные слои экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили и концентрировали с получением простого энантиомера 5-фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид в виде светло-желтого твердого вещества (0,192 г, выход 100%). Масс-спектр m/z 338 (M+H)⁺. Абсолютная стереохимия не была указана.

Промежуточное соединение 106.

Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 105, простой энантиомер трет-бутил-5-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата [промежуточное соединение 106A] (0,203 г, 0,464 ммоль) превращали в простой энантиомер 5-фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид в виде светло-желтого твердого вещества (0,157 г, выход 96%). Масс-спектр m/z 338 (M+H)⁺. Абсолютная стереохимия не была указана.

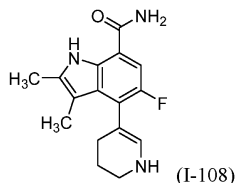
Промежуточное соединение 107. (RS)-5-Фтор-2,3-диметил-4-(2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)-1H-индол-7-карбоксамид



Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 26, но с замещением (RS)-трет-бутил-7-(7-циано-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбоксамид (S)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксамидом, 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил [промежуточное соединение 12] превращали в (RS)-5-фтор-2,3-диметил-4-(2,7-

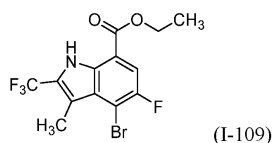
диазаспиро[4.4]нонан-2-ил)-1H-индол-7-карбоксамид. Масс-спектр m/z 331 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 108. 5-Фтор-2,3-диметил-4-(1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль

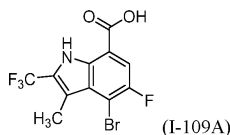


Исходя из процедур, используемых для получения промежуточного соединения 26, трет-бутил-5-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)карбоксилат превращали в 5-фтор-2,3-диметил-4-(1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-индол-7-карбоксамид, TFA соль. Масс-спектр m/z 288 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 109. Этил-4-бром-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоксилат



Промежуточное соединение 109A. 4-Бром-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоновая кислота

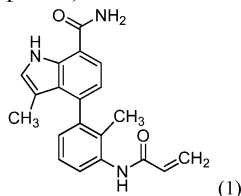


Смесь 4-бром-5-фтор-2-гидразинилбензойной кислоты, HCl (5,0 г, 17,51 ммоль) и 1,1,1-трифтор-2-бутанона (6,62 г, 52,5 ммоль) в TFA (8,0 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь концентрировали. Неочищенный продукт добавляли к DCM и осадок собирали фильтрацией и сушили под высоким вакуумом. Получали 4-бром-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоновую кислоту (3,86 г, 10,22 ммоль, выход 58,3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.75 (d, J=9.3 Гц, 1H), 2.69 (q, J=1.7 Гц, 3H). ЖХМС: 1.07 мин, M+H продукт без ионизации.

Промежуточное соединение 109.

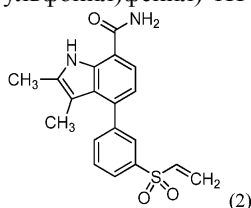
Смесь 4-бром-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоновой кислоты (3,86 г, 11,35 ммоль) и серной кислоты (0,605 мл, 11,35 ммоль) в EtOH (80 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение трех суток. Смесь концентрировали. Смесь разбавляли EtOAc (65 мл) и промывали водной 1,0 M HCl (65 мл) и раствором водного насыщенного бикарбоната натрия (2×65 мл). Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергли методу ISCO флеш-хроматографии (силикагель/гексан-EtOAc, градиент 100:0-0:100). Получали этил-4-бром-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоксилат (1,80 г, 4,65 ммоль, выход 40,9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.81 (s, 1H), 4.49 (d, J=7.1 Гц, 2H), 2.76-2.65 (m, 3H), 1.46 (t, J=7.2 Гц, 3H). ЖХМС: 1,26 мин, M+H продукт без ионизации.

Пример 1. 4-(3-Акриламидо-2-метилфенил)-3-метил-1H-индол-7-карбоксамид



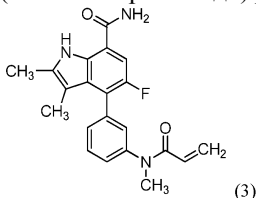
Смесь 4-бром-3-метил-1H-индол-7-карбоксамид [промежуточное соединение 4] (0,030 г, 0,119 ммоль), N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акриламида [промежуточное соединение 66] (30,4 мг, 0,130 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (6,85 мг, 5,93 мкмоль) в толуоле (2,22 мл) и этаноле (741 мкл) барботировали азотом приблизительно в течение 2-5 мин. Смесь обрабатывали 2 M водным Na₂CO₃ (148 мкл, 0,296 ммоль), снова барботировали азотом и сосуд закупоривали и нагревали при 90°C. Через 16 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в DMF-MeOH, фильтровали и очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 4-(3-акриламидо-2-метилфенил)-3-метил-1H-индол-7-карбоксамид (21,9 мг, выход 61%). Масс-спектр m/z 438 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.67 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (t, J=1.1 Гц, 1H), 6.73-6.64 (m, 2H), 6.39 (d, J=6.4 Гц, 1H), 4.87 (s, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.63 (d, J=1.0 Гц, 3H).

Пример 2. 2,3-Диметил-4-(3-(винилсульфонил)фенил)-1Н-индол-7-карбоксамида



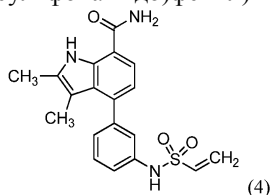
Смесь 4-бром-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 1] (30,0 мг, 0,112 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-(винилсульфонил)фенил)-1,3,2-диоксаборолана [промежуточное соединение 79] (43,4 мг, 0,118 ммоль) и 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (3,66 мг, 5,62 мкмоль) в THF (3 мл) барботировали азотом, обрабатывали 2 М водным K_3PO_4 (0,168 мл, 0,336 ммоль), снова барботировали азотом и нагревали при 50°C в атмосфере азота. Через 16 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 2,3-диметил-4-(3-(винилсульфонил)фенил)-1Н-индол-7-карбоксамида (12,7 мг, выход 30%). Масс-спектр m/z 355 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.80-7.72 (m, 3H), 7.63 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.21 (dd, J=16.3, 9.9 Гц, 1H), 6.87 (d, J=7.4 Гц, 1H), 6.38 (d, J=16.8 Гц, 1H), 6.23 (d, J=9.9 Гц, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.63 (s, 3H).

Пример 3. 5-Фтор-2,3-диметил-4-(3-(N-метилакриламидо)фенил)-1Н-индол-7-карбоксамида



Смесь 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 2] (29,0 мг, 0,102 ммоль), N-метил-N-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акриламида [промежуточное соединение 73] (32,1 мг, 0,112 ммоль) и Cs_2CO_3 (83,0 мг, 0,254 ммоль) в 6:1 THF-воде (3,39 мл) барботировали азотом, затем обрабатывали аддуктом $PdCl_2(dppf)$ DCM (4,15 мг, 5,09 мкмоль). Смесь снова барботировали азотом, затем нагревали при 50°C в атмосфере азота. Через 16 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 5-фтор-2,3-диметил-4-(3-(N-метилакриламидо)фенил)-1Н-индол-7-карбоксамида (27 мг, выход 73%). Масс-спектр m/z 366 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.49 (br. s., 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.29 (d, J=1.5 Гц, 1H), 6.22-6.06 (m, 2H), 5.63-5.55 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).

Пример 4. 2,3-Диметил-4-(3-(винилсульфонамидо)фенил)-1Н-индол-7-карбоксамида

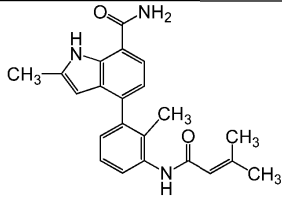
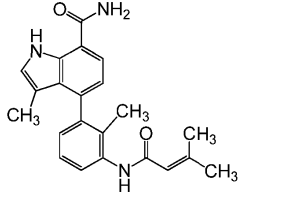
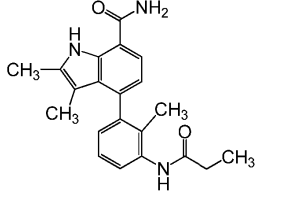
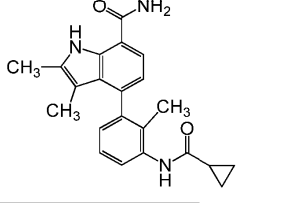
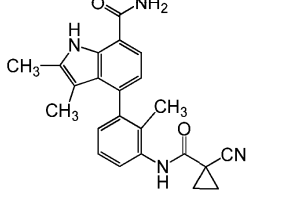


Смесь 2,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 9] (35,0 мг, 0,0890 ммоль), N-(3-бромфенил)этенсульфонамида [промежуточное соединение 55] (25,7 мг, 0,0980 ммоль) и Cs_2CO_3 (72,6 мг, 0,223 ммоль) в 4:1 THF-воде (2,97 мл) барботировали азотом, затем обрабатывали аддуктом $PdCl_2(dppf)$ DCM (3,64 мг, 4,46 мкмоль). Смесь снова барботировали азотом, затем нагревали при 50°C в атмосфере азота. Через 16 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в DMF, фильтровали и очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 2,3-диметил-4-(3-(винилсульфонамидо)фенил)-1Н-индол-7-карбоксамида (12 мг, выход 36%). Масс-спектр m/z 370 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.82 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.58 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.4 Гц, 1H), 6.84-6.73 (m, 2H), 6.11-6.01 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).

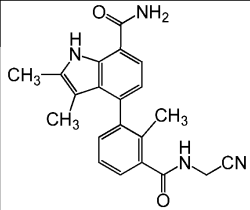
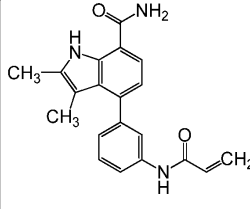
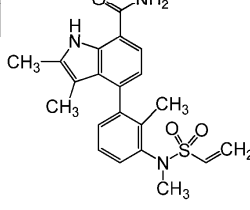
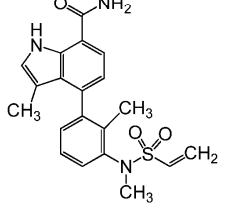
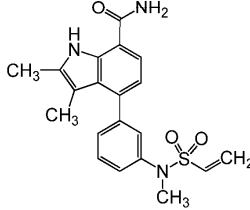
Дополнительные примеры, которые получали процедурами, описанными в примерах 1-4, или подобными процедурами с использованием указанных исходных веществ, показаны в табл. 1 (исходные вещества, полученные с применением процедур из литературы, указаны в сносках к таблице).

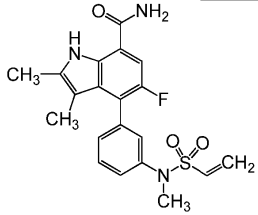
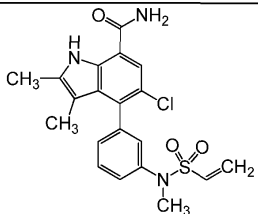
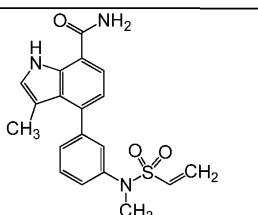
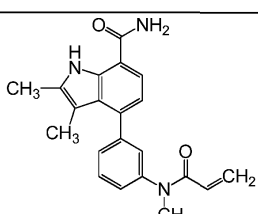
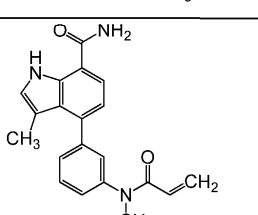
Таблица 1

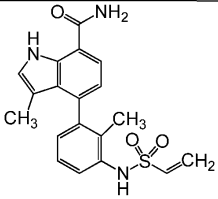
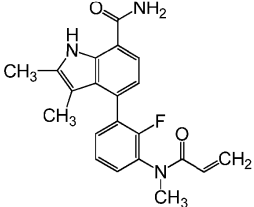
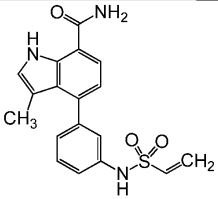
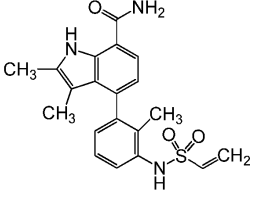
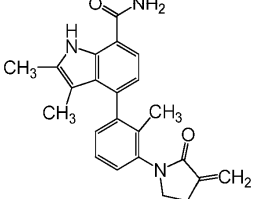
Пример	Структура	Исходные вещества	Масс-спектр
5		Промежуточные соединения 1 и 66	m/z 348 (M+H) ⁺
6		Промежуточные соединения 1 и 67	m/z 362 (M+H) ⁺
7		Промежуточные соединения 5 и 66	m/z 334 (M+H) ⁺
8		Промежуточные соединения 5 и 67	m/z 348 (M+H) ⁺
9		Промежуточные соединения 4 и 67	m/z 348 (M+H) ⁺
10		Промежуточные соединения 1 и 68	m/z 376 (M+H) ⁺

11		Промежуточные соединения 5 и 68	m/z 362 (M+H) ⁺
12		Промежуточные соединения 4 и 68	m/z 362 (M+H) ⁺
13		Промежуточные соединения 1 и 70	m/z 350 (M+H) ⁺
14		Промежуточные соединения 1 и 69	m/z 362 (M+H) ⁺
15		Промежуточные соединения 1 и 64	m/z 387 (M+H) ⁺

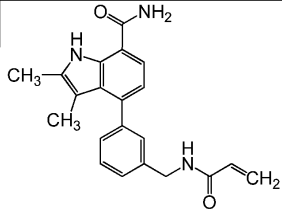
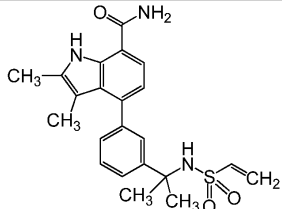
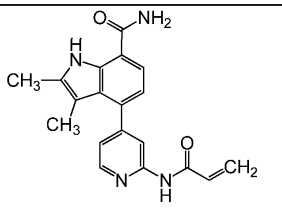
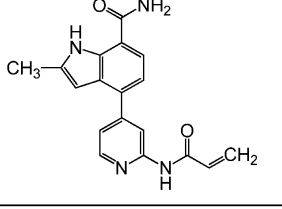
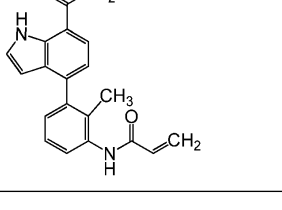
16		Промежуточные соединения 1 и 71	m/z 405 (M+H) ⁺
17		Промежуточные соединения 1 и 61	m/z 362 (M+H) ⁺
18		Промежуточные соединения 1 и 62	m/z 402 (M+H) ⁺
19		Промежуточные соединения 4 и 63	m/z 347 (M+H) ⁺
20		Промежуточные соединения 1 и 72	m/z 362 (M+H) ⁺

21		Промежуточные соединения 1 и 80	m/z 361 (M+H) ⁺
22		Промежуточные соединения 1 и 65	m/z 334 (M+H) ⁺
23		Промежуточные соединения 1 и 75	m/z 398 (M+H) ⁺
24		Промежуточные соединения 4 и 75	m/z 384 (M+H) ⁺
25		Промежуточные соединения 1 и 76	m/z 384 (M+H) ⁺

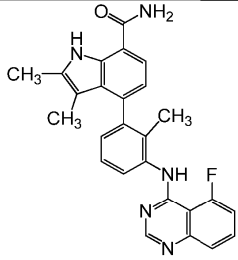
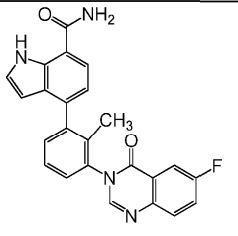
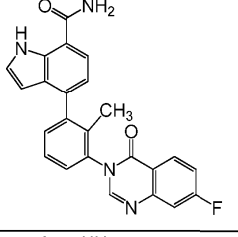
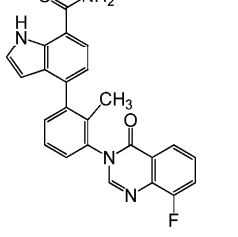
26		Промежуточные соединения 2 и 76	m/z 402 (M+H) ⁺
27		Промежуточные соединения 3 и 76	m/z 418, 420 (M+H) ⁺
28		Промежуточные соединения 4 и 76	m/z 370 (M+H) ⁺
29		Промежуточные соединения 1 и 73	m/z 348 (M+H) ⁺
30		Промежуточные соединения 4 и 73	m/z 334 (M+H) ⁺

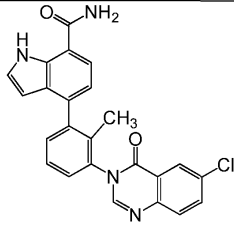
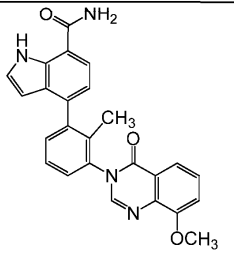
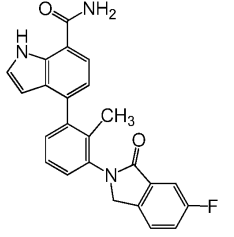
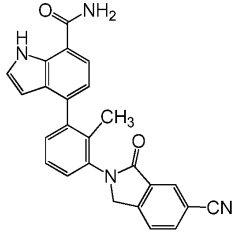
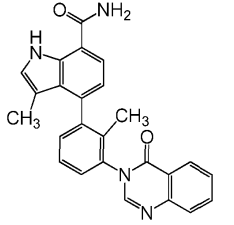
31		Промежуточные соединения 4 и 77	m/z 370 (M+H) ⁺
32		Промежуточные соединения 1 и 74	m/z 366 (M+H) ⁺
33		Промежуточные соединения 4 и 78	m/z 356 (M+H) ⁺
34		Промежуточные соединения 1 и 77	m/z 384 (M+H) ⁺
35		Промежуточные соединения 9 и 60	m/z 374 (M+H) ⁺

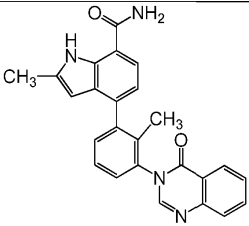
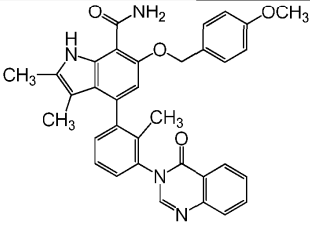
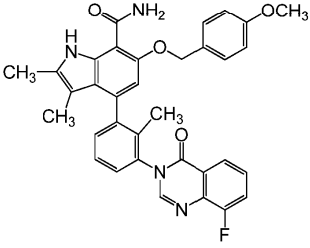
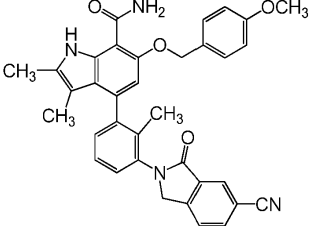
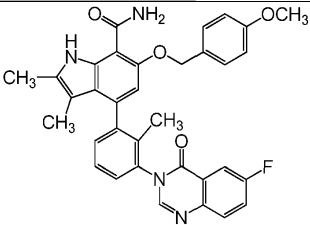
36		Промежуточные соединения 9 и 58	m/z 360 (M+H) ⁺
37		Промежуточные соединения 2 и 59	m/z 378 (M+H) ⁺
38		Промежуточные соединения 9 и 52	m/z 360 (M+H) ⁺
39		Промежуточные соединения 9 и 54	m/z 396 (M+H) ⁺
40		Промежуточные соединения 9 и 56	m/z 384 (M+H) ⁺

41		Промежуточные соединения 9 и 51	m/z 348 (M+H) ⁺
42		Промежуточные соединения 9 и 57	m/z 412 (M+H) ⁺
43		Промежуточные соединения 9 и 53	m/z 335 (M+H) ⁺
44		Промежуточные соединения 10 и 53	m/z 321 (M+H) ⁺
45		Промежуточные соединения 6 и 66	m/z 320 (M+H) ⁺

46		Промежуточные соединения 6 и 72	m/z 334 (M+H) ⁺
47		Промежуточные соединения 1 и (a)	m/z 424 (M+H) ⁺
48		Промежуточные соединения 1 и (b)	m/z 428 (M+H) ⁺
49		Промежуточные соединения 1 и (c)	m/z 423 (M+H) ⁺
50		Промежуточные соединения 1 и (d)	m/z 441 (M+H) ⁺

51		Промежуточные соединения 1 и (е)	m/z 440 (M+H) ⁺
52		Промежуточные соединения 6 и (d)	m/z 413 (M+H) ⁺
53		Промежуточные соединения 6 и (f)	m/z 413 (M+H) ⁺
54		Промежуточные соединения 6 и (g)	m/z 413 (M+H) ⁺

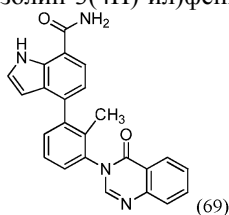
55		Промежуточные соединения 6 и (h)	m/z 429, 431 (M+H) ⁺
56		Промежуточные соединения 6 и (i)	m/z 425 (M+H) ⁺
57		Промежуточные соединения 6 и (b)	m/z 400 (M+H) ⁺
58		Промежуточные соединения 6 и (j)	m/z 407 (M+H) ⁺
59		Промежуточные соединения 4 и (c)	m/z 409 (M+H) ⁺

60		Промежуточные соединения 5 и (с)	m/z 409 (M+H) ⁺
61		Промежуточные соединения 8 и (с)	m/z 559 (M+H) ⁺
62		Промежуточные соединения 8 и (g)	m/z 577 (M+H) ⁺
63		Промежуточные соединения 8 и (j)	m/z 571 (M+H) ⁺
64		Промежуточные соединения 8 и (d)	m/z 577 (M+H) ⁺

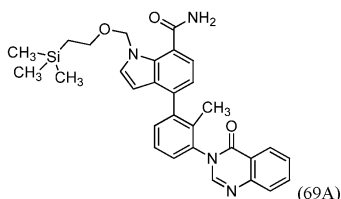
65		Промежуточные соединения 8 и (f)	m/z 577 (M+H) ⁺
66		Промежуточные соединения 8 и (i)	m/z 589 (M+H) ⁺
67		Промежуточные соединения 1 и 81	m/z 471 (M+H) ⁺
68		Промежуточные соединения 1 и 82	m/z 453 (M+H) ⁺

(a) Промежуточное соединение 50-8, (b) промежуточное соединение 50-5, (c) промежуточное соединение 50-24, (d) промежуточное соединение 50-27, (e) промежуточное соединение 50-55, (f) промежуточное соединение 50-60, (g) промежуточное соединение 50-48, промежуточное соединение 50-26, (i) промежуточное соединение 50-51 и (j) промежуточное соединение 50-9, каждое из патента США № 8084620.

Пример 69. 4-(2-Метил-3-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)фенил)-1H-индол-7-карбоксамид



Пример 69А. 4-(2-Метил-3-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1H-индол-7-карбоксамид



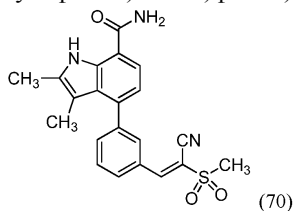
Раствор 4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-карбоксамид [промежуточное соединение 7] (0,50 г, 1,35 ммоль), 3-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)хиназолин-4(3H)-она [полученный согласно процедурам патента США № 8084620, промежуточное соединение 50-24] (0,515 г, 1,42 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0,078 г, 0,068 ммоль), 2,0 М водного Na₂CO₃ (1,69 мл, 3,38 ммоль) в смеси 5:1 толуола-этанола (16,9 мл) нагревали в атмосфере азота при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc и насыщенным водным NaHCO₃. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили

и концентрировали. Остаток объединяли с остатком из другой идентичной реакции и вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (40 г), элюировали EtOAc-гексаном с получением 4-(2-метил-3-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1H-индол-7-карбоксамид в виде стеклообразного твердого вещества (1,40 г, выход 94%). Масс-спектр m/z 525 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.50 (1H, br. s.), 8.35 (1H, br. s.), 8.08 (1H, br. s.), 7.98-8.06 (1H, m), 7.90 (1H, d, $J=7.9$ Гц), 7.74 (1H, t, $J=7.5$ Гц), 7.52-7.70 (5H, m), 7.50 (1H, d, $J=7.3$ Гц), 7.17 (1H, d, $J=7.5$ Гц), 6.19-6.46 (1H, m), 5.83 (2H, d, $J=7.3$ Гц), 2.10 (1H, s), 1.96 (3H, s), 0.86 (2H, dd, $J=9.4, 6.9$ Гц), -0.04-0.03 (9H, m).

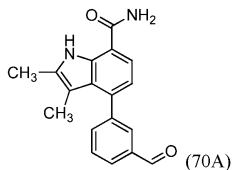
Пример 69.

Раствор 4-(2-метил-3-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-карбоксамид (40 мг, 0,076 ммоль), 1,0 М тетра-н-бутиламмоний фторида в THF (229 мкл, 0,229 ммоль) и 1,2-диаминоэтана (31 мкл, 0,457 ммоль) в DMF (762 мкл) нагревали при 60°C. Через 17 ч добавляли еще раствор тетра-н-бутиламмоний фторида (0,25 мл) и нагревание продолжали еще сутки. Смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали 1,0 М водной HCl и смесь перемешивали в течение 4 суток. Смесь концентрировали и остаток подвергали методу препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 4-(2-метил-3-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)фенил)-1H-индол-7-карбоксамид (1,1 мг, выход 4%). Масс-спектр m/z 395 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 8.38 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 8.24 (d, $J=19.7$ Гц, 1H), 7.95-7.87 (m, 1H), 7.82 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.72 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.52 (q, $J=7.8$ Гц, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.09 (d, $J=15.0$ Гц, 1H), 6.41-6.24 (m, 1H), 1.99 (br. s., 3H).

Пример 70. 4-(3-(2-Циано-2-(метилсульфонил)винил)фенил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид



Пример 70А. 4-(3-Формилфенил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид

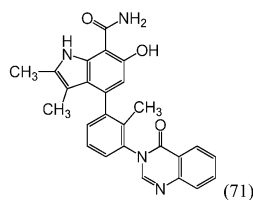


Смесь 4-бром-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид [промежуточное соединение 1] (50 мг, 0,187 ммоль), (3-формилфенил)бороновой кислоты (33,7 мг, 0,225 ммоль), 2,0 М водного K₃PO₄ (0,187 мл, 0,374 ммоль) и 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (6,1 мг, 9,36 мкмоль) в THF (2 мл) в закупоренной пробирке подвергали 3 циклам опорожнения-заполнения азотом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение трех суток, затем концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (12 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-100%) с получением 4-(3-формилфенил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид в виде не совсем белого твердого вещества (36 мг, выход 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10.17 (br. s., 1H), 10.12 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.36 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 6.96 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).

Пример 70.

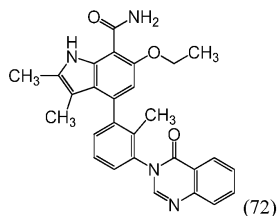
Раствор 4-(3-формилфенил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид (26 мг, 0,089 ммоль) и 2-(метилсульфонил)ацетонитрила (42,4 мг, 0,356 ммоль) в этаноле (1 мл) обрабатывали 1,8-диазбицикло[5.4.0]ундец-7-еном (0,054 мл, 0,356 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем объединяли с реакционной смесью из идентичной реакции с применением 4-(3-формилфенил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид (7,7 мг, 0,026 ммоль), 2-(метилсульфонил)ацетонитрила (12,6 мг, 0,105 ммоль) и 1,8-диазбицикло[5.4.0]ундец-7-ена (0,016 мл, 0,105 ммоль). Объединенные смеси разбавляли EtOAc, промывали раз 1 М водной HCl и дважды водой, сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (12 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 10-100%) с получением 4-(3-(2-циано-2-(метилсульфонил)винил)фенил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (24 мг, выход 91%). Масс-спектр m/z 394 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 8.04 (br. s., 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.64 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 6.86 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).

Пример 71. 6-Гидрокси-2,3-диметил-4-(2-метил-3-(4-оксохиназолин-3(4Н)-ил)фенил)-1Н-индол-7-карбоксамид



Раствор 6-(4-метоксибензилокси)-2,3-диметил-4-(2-метил-3-(4-оксохиназолин-3(4Н)-ил)фенил)-1Н-индол-7-карбоксамида [соединение примера 61] (218 мг, 0,390 ммоль) и тиоанизола (369 мкл, 3,12 ммоль) в DCM (4,13 мл) обрабатывали TFA (2,07 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Смесь концентрировали и разделяли между EtOAc и 1 М водным NaOH, объединенным насыщенным водным NaHCO₃ (значение pH приблизительно 9). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (24 г), элюировали EtOAc-гексаном с получением 6-гидрокси-2,3-диметил-4-(2-метил-3-(4-оксохиназолин-3(4Н)-ил)фенил)-1Н-индол-7-карбоксамида в виде светло-желтого стеклообразного твердого вещества (124 мг, выход 73%). Масс-спектр m/z 439 (M+H)⁺.

Пример 72. 6-Этокси-2,3-диметил-4-(2-метил-3-(4-оксохиназолин-3(4Н)-ил)фенил)-1Н-индол-7-карбоксамид



Смесь 6-гидрокси-2,3-диметил-4-(2-метил-3-(4-оксохиназолин-3(4Н)-ил)фенил)-1Н-индол-7-карбоксамида [соединение примера 71] (20 мг, 0,046 ммоль), йодэтана (7 мкл, 0,091 ммоль), K₂CO₃ (37,8 мг, 0,274 ммоль) и ацетона (0,91 мл) нагревали при 60°C в течение 80 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и подвергали методу препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 6-этокси-2,3-диметил-4-(2-метил-3-(4-оксохиназолин-3(4Н)-ил)фенил)-1Н-индол-7-карбоксамида (12,7 мг, выход 59%). Масс-спектр m/z 467 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 10.45 (2s, 1H), 8.41-8.32 (m, 1H), 8.22-8.12 (2s, 1H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.82 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.72-6.57 (2s, 1H), 4.35-4.23 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.89 (2s, 3H), 1.74-1.58 (2 s, 3H), 1.54 (t, J=6.9 Гц, 3H) (смесь ротамеров).

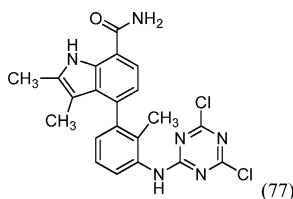
Дополнительные примеры, которые получали из соединения примера 71 процедурой, описанной в примере 72, или подобными процедурами с использованием указанного алкилирующего средства, показаны в табл. 2.

Таблица 2

Пример	Структура	Алкилирующее средство	Масс-спектр
73		йодметан	m/z 453 (M+H) ⁺
74		хлорметилбензол	m/z 467 (M+H) ⁺

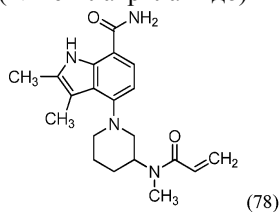
75		4-(2-хлорэтил)-морфолин, HCl	m/z 552 (M+H) ⁺
76		1-хлор-2-метоксиэтан	m/z 497 (M+H) ⁺

Пример 77. 4-(3-((4,6-Дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-метилфенил)-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид



Суспензию цианурового хлорида (0,026 мл, 0,187 ммоль) и K_2CO_3 (59,0 мг, 0,426 ммоль) в THF (1 мл) перемешивали на бане с ледяной водой и обрабатывали по каплям раствором 4-(3-амино-2-метилфенил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 41] (50,0 мг, 0,170 ммоль) в THF (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,25 ч, затем фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (12 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 10-80%) с получением 4-(3-((4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-метилфенил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида в виде не совсем белого твердого вещества (56,8 мг, выход 74%). Масс-спектр m/z 441, 443, 445 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.80 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.61 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.16 (dd, J=7.2, 1.7 Гц, 1H), 6.72 (d, J=7.5 Гц, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

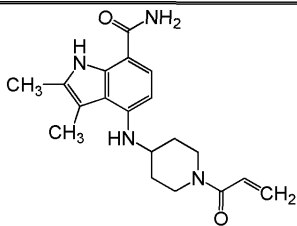
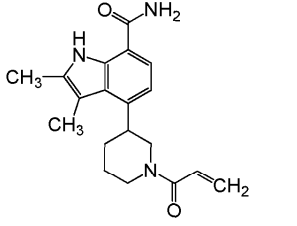
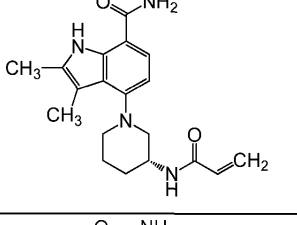
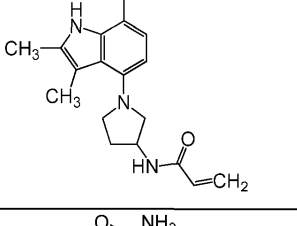
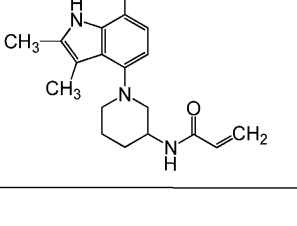
Пример 78. (RS)-2,3-Диметил-4-(3-(N-метилакриламидо)пиперидин-1-ил)-1Н-индол-7-карбоксамид

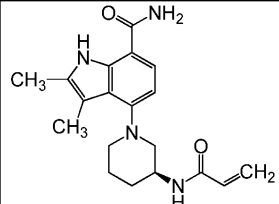
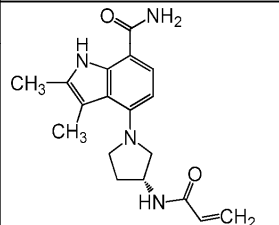
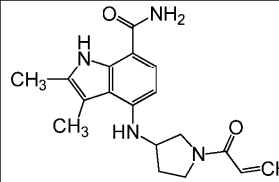
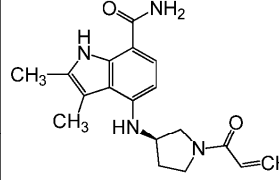
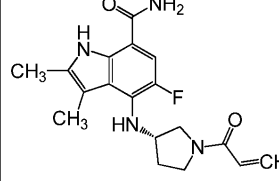


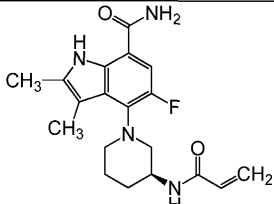
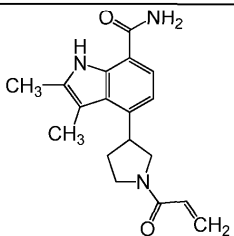
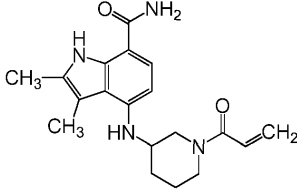
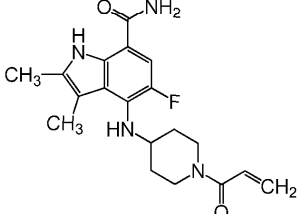
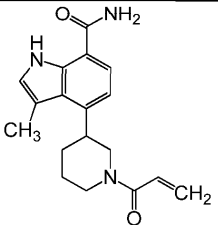
Раствор (RS)-2,3-диметил-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 35] (60,0 мг, 0,114 ммоль) в 1:1 DCM-THF (2,08 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали DIEA (33,8 мкл, 0,194 ммоль). Медленно добавляли акрилоилхлорид (13,0 мкл, 0,159 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C. Через 1 ч смесь концентрировали и остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (4 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 50-70%) с получением (RS)-2,3-диметил-4-(3-(N-метилакриламидо)пиперидин-1-ил)-1Н-индол-7-карбоксамида в виде твердого вещества (23 мг, выход 53%). Масс-спектр m/z 355 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10.17-9.93 (m, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 6.76-6.52 (m, 2H), 6.34 (d, J=16.7 Гц, 1H), 6.08-5.57 (m, 3H), 5.07-4.14 (m, 1H), 3.43 (br. s., 2H), 3.00 (d, J=6.8 Гц, 3H), 2.80-2.56 (m, 1H), 2.54-2.43 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.95 (br. s., 3H), 1.83-1.60 (m, 2H).

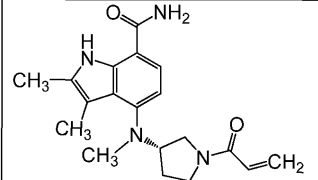
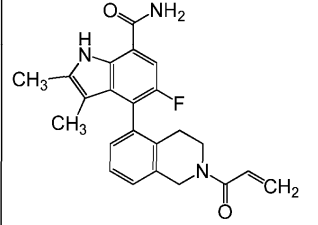
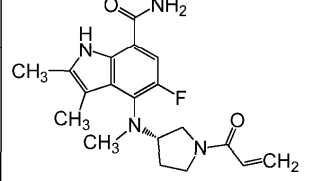
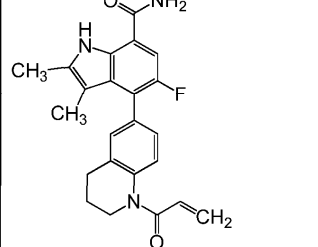
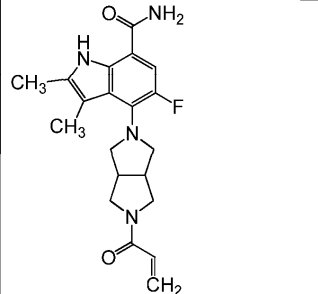
Дополнительные примеры, которые получали процедурой, описанной в примере 78, или подобными процедурами с применением указанных исходных веществ, показаны в табл. 3.

Таблица 3

Пример	Структура	Исходное вещество	Масс-спектр
79		Промежуточное соединение 17	m/z 341 (M+H) ⁺
80		Промежуточное соединение 38	m/z 326 (M+H) ⁺
81		Промежуточное соединение 14	m/z 341 (M+H) ⁺
82		Промежуточное соединение 22	m/z 327 (M+H) ⁺
83		Промежуточное соединение 15	m/z 341 (M+H) ⁺

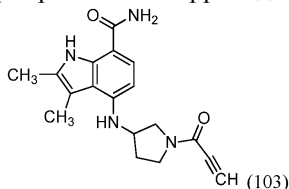
84		Промежуточное соединение 13	m/z 341 (M+H) ⁺
85		Промежуточное соединение 23	m/z 327 (M+H) ⁺
86		Промежуточное соединение 19	m/z 327 (M+H) ⁺
87		Промежуточное соединение 27	m/z 327 (M+H) ⁺
88		Промежуточное соединение 21	m/z 345 (M+H) ⁺

89		Промежуточное соединение 16	m/z 359 (M+H) ⁺
90		Промежуточное соединение 40	m/z 312 (M+H) ⁺
91		Промежуточное соединение 25	m/z 341 (M+H) ⁺
92		Промежуточное соединение 18	m/z 359 (M+H) ⁺
93		Промежуточное соединение 39	m/z 312 (M+H) ⁺

94		Промежуточное соединение 28	m/z 341 (M+H) ⁺
95		Промежуточное соединение 42	m/z 392 (M+H) ⁺
96		Промежуточное соединение 37	m/z 359 (M+H) ⁺
97		Промежуточное соединение 43	m/z 392 (M+H) ⁺
98		Промежуточное соединение 32	m/z 371 (M+H) ⁺

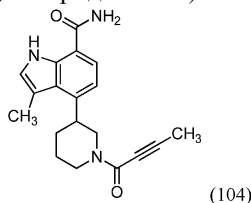
99		Промежуточное соединение 46	m/z 392 (M+H) ⁺
100		Промежуточное соединение 24	m/z 345 (M+H) ⁺
101		Промежуточное соединение 47	m/z 378 (M+H) ⁺
102		Промежуточное соединение 49	m/z 394 (M+H) ⁺

Пример 103. (RS)-2,3-Диметил-4-((1-пропиолоилпирролидин-3-ил)амино)-1H-индол-7-карбоксамид



Раствор (RS)-2,3-диметил-4-(пирролидин-3-иламино)-1H-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 19] (35 мг, 0,096 ммоль), HATU (73 мг, 0,19 ммоль), DIEA (51 мкл, 0,29 ммоль) и пропиоловой кислоты (7,4 мг, 0,11 ммоль) в DMF (1,4 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 4 ч смесь фильтровали и очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением (RS)-2,3-диметил-4-((1-пропиолоилпирролидин-3-ил)амино)-1H-индол-7-карбоксамида (7,1 мг, выход 23%). Масс-спектр m/z 325 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.44 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.88 (br. s., 1H), 6.15 (dd, J=18.9, 7.9 Гц, 1H), 5.20 (br. s., 1H), 4.52-4.40 (m, 1H), 4.29-4.17 (m, 1H), 4.11 (br. s., 1H), 3.83-3.51 (m, 3H), 2.38-2.19 (m, 7H), 2.12-1.98 (m, 1H).

Пример 104. (RS)-4-(1-(Бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-3-метил-1H-индол-7-карбоксамид

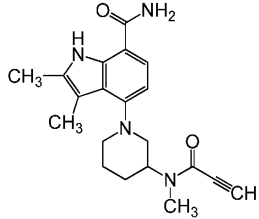
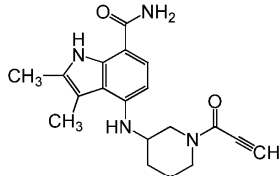
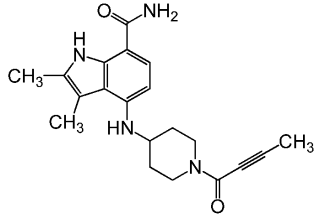
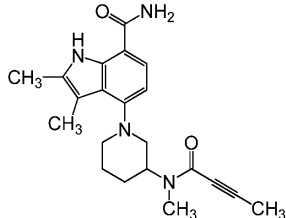


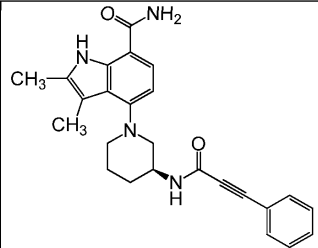
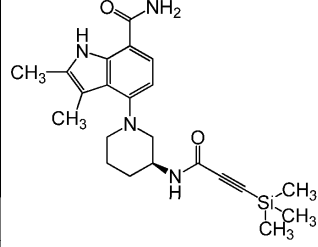
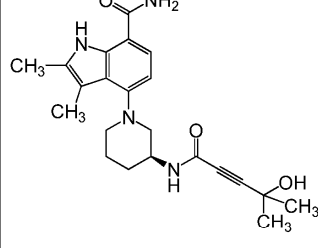
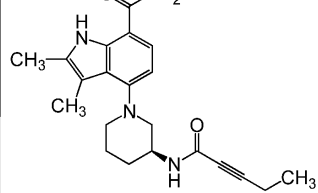
Раствор (RS)-3-метил-4-(пиперидин-3-ил)-1H-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 39] (10,0 мг, 0,039 ммоль), BOP (20,6 мг, 0,047 ммоль), DIEA (68 мкл, 0,39 ммоль) и бут-2-иновой кислоты (6,5 мг, 0,078 ммоль) в THF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч смесь филь-

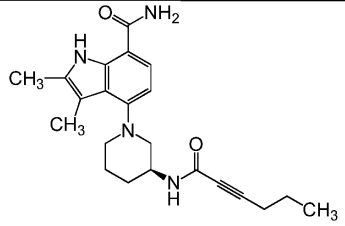
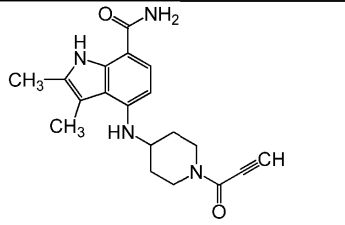
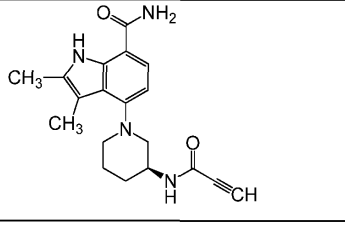
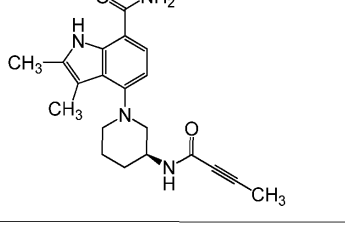
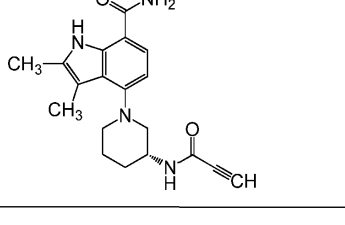
ровали и очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением (RS)-4-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-3-метил-1H-индол-7-карбоксамида (2,8 мг, выход 21%). Масс-спектр m/z 324 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.84 (d, J=15.3 Гц, 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.63 (t, J=8.5 Гц, 1H), 7.28 (br. s., 1H), 7.12 (d, J=12.8 Гц, 1H), 6.96 (dd, J=19.8, 7.6 Гц, 1H), 4.50-4.39 (m, 2H), 4.36 (t, J=11.3 Гц, 2H), 3.37 (br. s., 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

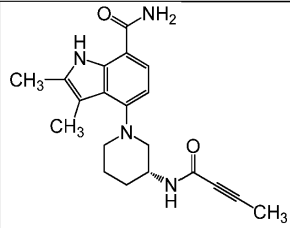
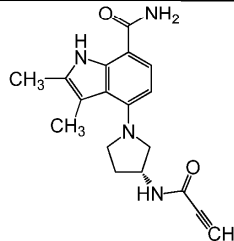
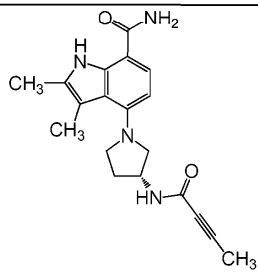
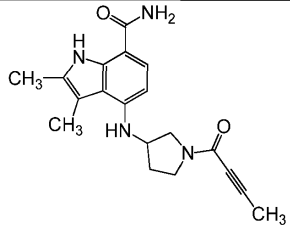
Дополнительные примеры, которые получали процедурами, описанными в примерах 103 и 104, или подобными процедурами с применением указанного исходного вещества и соответствующей карбоновой кислоты, показаны в табл. 4.

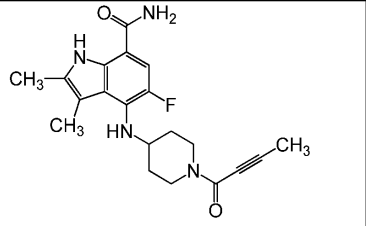
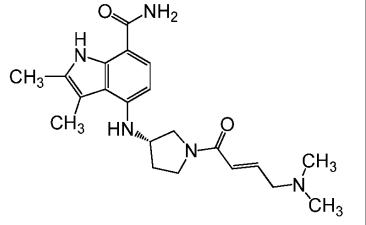
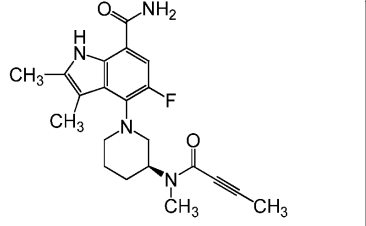
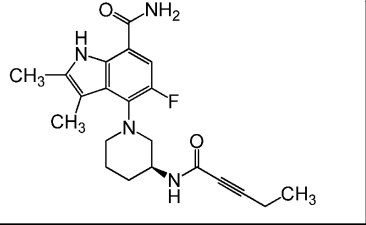
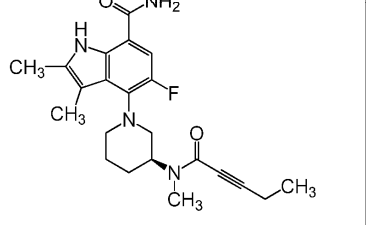
Таблица 4

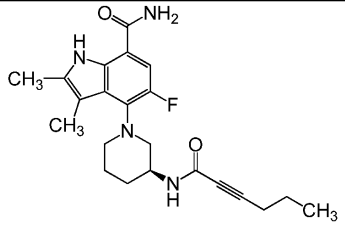
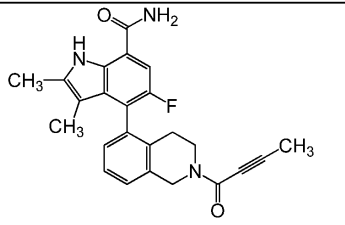
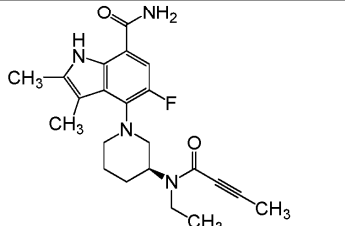
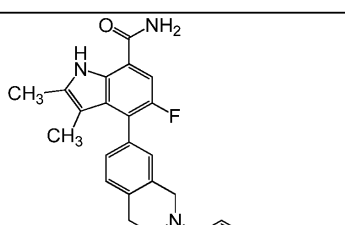
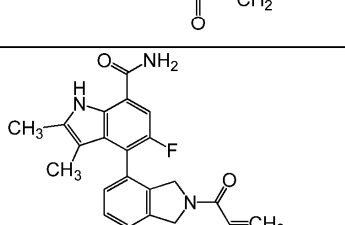
Пример	Структура	Исходное вещество	Масс-спектр
105		Промежуточное соединение 35	m/z 353 (M+H) ⁺
106		Промежуточное соединение 25	m/z 339 (M+H) ⁺
107		Промежуточное соединение 17	m/z 353 (M+H) ⁺
108		Промежуточное соединение 35	m/z 367 (M+H) ⁺

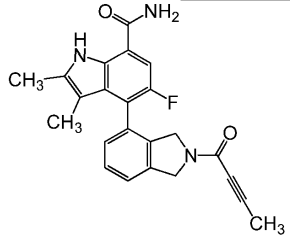
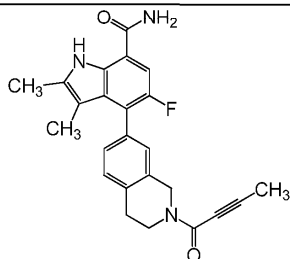
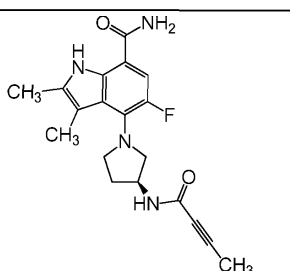
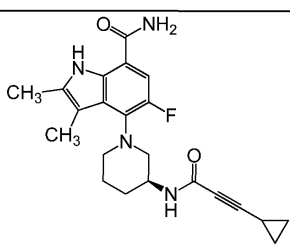
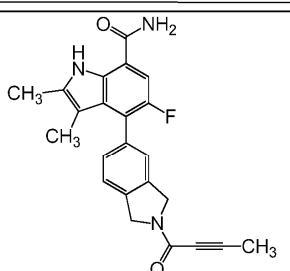
109		Промежуточное соединение 13	m/z 415 (M+H) ⁺
110		Промежуточное соединение 13	m/z 411 (M+H) ⁺
111		Промежуточное соединение 13	m/z 397 (M+H) ⁺
112		Промежуточное соединение 13	m/z 367 (M+H) ⁺

113		Промежуточное соединение 13	m/z 381 (M+H) ⁺
114		Промежуточное соединение 17	m/z 339 (M+H) ⁺
115		Промежуточное соединение 13	m/z 339 (M+H) ⁺
116		Промежуточное соединение 13	m/z 353 (M+H) ⁺
117		Промежуточное соединение 14	m/z 339 (M+H) ⁺

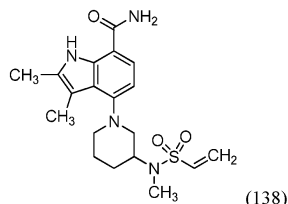
118		Промежуточное соединение 14	m/z 353 (M+H) ⁺
119		Промежуточное соединение 23	m/z 325 (M+H) ⁺
120		Промежуточное соединение 23	m/z 339 (M+H) ⁺
121		Промежуточное соединение 19	m/z 339 (M+H) ⁺

122		Промежуточное соединение 18	m/z 371 (M+H) ⁺
124		Промежуточное соединение 26	m/z 384 (M+H) ⁺
125		Промежуточное соединение 36	m/z 385 (M+H) ⁺
126		Промежуточное соединение 16	m/z 385 (M+H) ⁺
127		Промежуточное соединение 36	m/z 399 (M+H) ⁺

128		Промежуточное соединение 16	m/z 399 (M+H) ⁺
129		Промежуточное соединение 42	m/z 404 (M+H) ⁺
130		Промежуточное соединение 33	m/z 399 (M+H) ⁺
131		Промежуточное соединение 44	m/z 392 (M+H) ⁺
132		Промежуточное соединение 45	m/z 378 (M+H) ⁺

133		Промежуточное соединение 45	m/z 390 (M+H) ⁺
134		Промежуточное соединение 44	m/z 404 (M+H) ⁺
135		Промежуточное соединение 24	m/z 357 (M+H) ⁺
136		Промежуточное соединение 16	m/z 397 (M+H) ⁺
137		Промежуточное соединение 47	m/z 390 (M+H) ⁺

Пример 138. (RS)-2,3-Диметил-4-(3-(N-метилвинилсульфонамидо)пиперидин-1-ил)-1H-индол-7-карбокса́мид

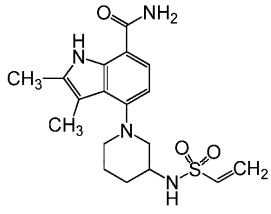
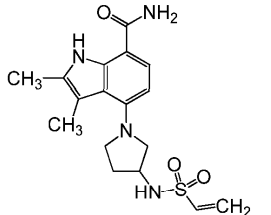
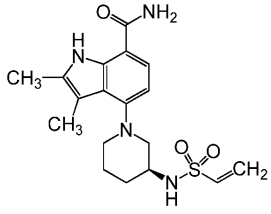
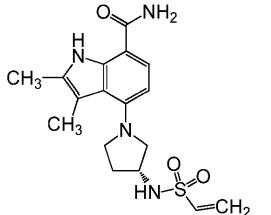


Раствор (RS)-2,3-диметил-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1H-индол-7-карбокса́мида [промежуточное соединение 35] (60 мг, 0,11 ммоль) в 1:1 DCM-THF (2,08 мл) охлаждали до -20°C и обрабатывали DIEA (40 мкл, 0,23 ммоль). Медленно добавляли раствор 2-хлорэтансульфонилхлорида (21 мкл, 0,21 ммоль) в DCM (296 мкл) и смесь перемешивали при 0°C. Через 1 ч смесь концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле (4 г), элюировали EtOAc-гексаном (градиент 25-50%) с получением (RS)-2,3-диметил-4-(3-(N-метилвинилсульфонамидо)пиперидин-1-ил)-1H-индол-7-карбокса́мида в виде твердого вещества (20 мг, выход 44%). Масс-спектр m/z 391 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.48 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.12 (br. s., 1H), 6.84 (dd, J=16.4, 10.0 Гц, 1H), 6.59 (d, J=7.9 Гц, 1H), 6.14-5.99 (m, 2H), 4.00-3.84 (m, 1H), 3.21 (d, J=10.8 Гц, 2H), 2.74 (s,

4H), 2.55 (br. s., 1H), 2.33 (d, J=12.3 Гц, 6H), 1.88-1.58 (m, 4H).

Дополнительные примеры, которые получали процедурой, описанной в примере 138, или подобными процедурами с использованием указанных исходных веществ, показаны в табл. 5.

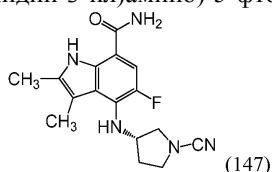
Таблица 5

Пример	Структура	Исходное вещество	Масс-спектр
139		Промежуточное соединение 15	m/z 377 (M+H) ⁺
140		Промежуточное соединение 22	m/z 363 (M+H) ⁺
141		Промежуточное соединение 13	m/z 377 (M+H) ⁺
142		Промежуточное соединение 23	m/z 363 (M+H) ⁺

143		Промежуточное соединение 14	m/z 377 (M+H) ⁺
144		Промежуточное соединение 19	m/z 363 (M+H) ⁺
145		Промежуточное соединение 34	m/z 363 (M+H) ⁺
146		Промежуточное соединение 16	m/z 395 (M+H) ⁺
34*		Промежуточное соединение 41	m/z 384 (M+H) ⁺

*Альтернативное получение соединения примера 34.

Пример 147. (S)-4-((1-Цианопирролидин-3-ил)амино)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид



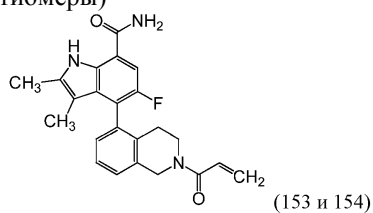
Смесь (S)-5-фтор-2,3-диметил-4-(пирролидин-3-иламино)-1H-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 21] (0,041 г, 0,127 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,166 г, 0,508 ммоль) в DMF (1,5 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали 5 М цианогенбромидом в ацетонитриле (0,028 мл, 0,140 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 60 мин, затем при комнатной температуре всю ночь. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой дважды промывали 10% водным LiCl, затем соевым раствором. Объединенные водные слои экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 50-75%) с получением (S)-4-((1-цианопирролидин-3-ил)амино)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (0,007 г, выход 17%). Масс-спектр m/z 316 (M+H)⁺.

Дополнительные примеры, которые получали процедурами, описанными в примере 147, или подобными процедурами с применением указанного исходного вещества, показаны в табл. 6.

Таблица 6

Пример	Структура	Исходное вещество	Масс-спектр
148		Промежуточное соединение 38	m/z 297 (M+H) ⁺
149		Промежуточное соединение 40	m/z 283 (M+H) ⁺
150		Промежуточное соединение 16	m/z 330 (M+H) ⁺
151		Промежуточное соединение 18	m/z 330 (M+H) ⁺
152		Промежуточное соединение 42	m/z 363 (M+H) ⁺

Примеры 153 и 154. 4-(2-Акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (простые энантиомеры)



Пробу (RS)-4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [соединение примера 95] (42 мг) отделяли методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: IC (3×25 см, 5 мкм); подвижная фаза: CO₂-MeOH (55:45) при 150 мл/мин; подготовка проб: 5,83 мг/мл в MeOH-DCM (4:1); вводимый объем: 2 мл).

Из фракций первого пика, элюируемого из колонки, получали один энантиомер 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [соединение примера 153] в виде светло-желтого твердого вещества (18 мг). Масс-спектр m/z 392 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.53 (d, J=10.7 Гц, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.93 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 0.4H), 6.80 (dd, J=16.6, 10.5 Гц, 0.6H), 6.14 (d, J=16.6 Гц, 1H), 5.73 (d, J=10.7 Гц, 0.4H), 5.67 (dd, J=10.5, 1.9 Гц, 0.6H), 4.87 (s, 1H), 4.77 (d, J=3.8 Гц, 1H), 3.78-3.62 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 3H) и 1.43-1.38 (m, 3H).

Из фракций второго пика, элюируемого из колонки, получали другой энантиомер 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [соединение примера 154] (18 мг). Масс-спектр m/z 392 (M+H)⁺. ЯМР: такой же, как и в примере 153.

Абсолютные стереохимии соединений примеров 153 и 154 не были указаны.

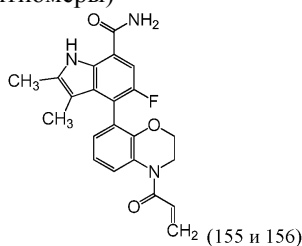
Альтернативное получение 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (простой энантиомер) [соединение примера 153].

Исходя из процедуры, используемой для получения соединения примера 78, простой энантиомер 5-фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1Н-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 105] (20 мг, 0,059 ммоль) превращали в простой энантиомер 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида с 91% выходом.

Альтернативное получение 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (простой энантиомер) [соединение примера 154].

Исходя из процедуры, используемой для получения соединения примера 78, простой энантиомер 5-фтор-2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1Н-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 106] (2,85 г, 8,45 ммоль) превращали в простой энантиомер 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида с 78% выходом.

Примеры 155 и 156. 4-(4-Акрилоил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-8-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (простые энантиомеры)



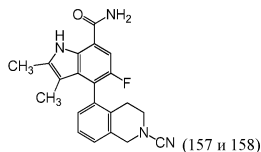
Пробу (RS)-4-(4-акрилоил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-8-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [соединение примера 102] (25 мг) отделяли методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: CHIRALPAK® IC, 3×25 см, 5 мкм; подвижная фаза: CO₂-MeOH 55:45 при 150 мл/мин, 35°C; подготовка проб: растворяли в 1:1 MeOH-DCM; вводимый объем 1,0 мл).

Из фракций первого пика, элюируемого из колонки, получали один энантиомер 4-(4-акрилоил-3,4-дигидро-2Н-бензо[d][1,4]оксазин-8-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [соединение примера 155] в виде не совсем белого твердого вещества (10,4 мг). Масс-спектр m/z 394 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.60-7.38 (m, 3H), 7.08-6.95 (m, 2H), 6.82 (dd, J=16.8, 10.4 Гц, 1H), 6.30 (dd, J=16.8, 2.1 Гц, 1H), 5.91-5.80 (m, 1H), 4.17 (t, J=4.6 Гц, 2H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.83 (dt, J=13.6, 4.9 Гц, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

Из фракций второго пика, элюируемого из колонки, получали другой энантиомер 4-(4-акрилоил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-8-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [соединение примера 156] (11 мг). Масс-спектр m/z 394 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.57-7.35 (m, 3H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.82 (dd, J=16.7, 10.3 Гц, 1H), 6.30 (dd, J=16.9, 2.0 Гц, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 4.17 (t, J=4.6 Гц, 2H), 4.01 (dt, J=13.7, 4.4 Гц, 1H), 3.83 (dt, J=13.5, 4.9 Гц, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

Абсолютные стереохимии соединений примеров 155 и 156 не были указаны.

Примеры 157 и 158. 4-(2-Циано-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (простые энантиомеры)



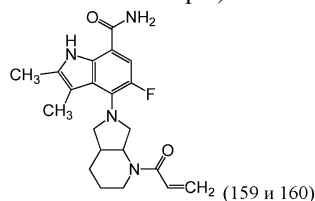
Пробу (RS)-4-(2-циано-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [соединение примера 152] (25 мг) отделяли методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: AD-H (3×25 см, 5 мкм); подвижная фаза: CO₂-MeOH (65:35) при 150 мл/мин; 100 бар, 40°C; подготовка проб: 4,39 мг/мл в MeOH; вводимый объем: 1 мл).

Из фракций первого пика, элюируемого из колонки, получали один энантиомер 4-(2-циано-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [соединение примера 157] в виде не совсем белого твердого вещества (11 мг). Масс-спектр m/z 363 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.54 (d, J=10.7 Гц, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.23 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.15 (d, J=7.3 Гц, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.38 (t, J=6.3 Гц, 2H), 2.39 (t, J=5.9 Гц, 2H), 2.29 (s, 3H) и 1.43 (s, 3H).

Из фракций второго пика, элюируемого из колонки, получали другой энантиомер 4-(2-циано-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [соединение примера 158] (18 мг). Масс-спектр m/z 363 (M+H)⁺. ЯМР: такой же, как и в примере 157.

Абсолютные стереохимии соединений примеров 157 и 158 не были указаны.

Примеры 159 и 160. *цис*-4-(1-Акрилоилгексагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(2Н)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид (простые энантиомеры)



Пример 159А. (RS)-*цис*-4-(1-Акрилоилгексагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(2Н)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид.

Исходя из процедур, используемых для получения соединения примера 78, 5-фтор-4-(гексагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(2Н)-ил)-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид [промежуточное соединение 29] превращали в (RS)-*цис*-4-(1-акрилоилгексагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(2Н)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид в виде желтого твердого вещества с 57% выходом. Масс-спектр m/z 385 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-*d*₄) комплекс вследствие смеси ротамеров. При 60°C: δ 7.36 (d, *J*=13.6 Гц, 1H), 6.80 (br. s., 1H), 6.18 (d, *J*=16.5 Гц, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). Метиле-новые и метановые протоны дают сложный спектр, но он соответствует ожидаемой структуре.

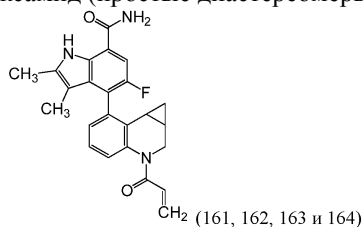
Примеры 159 и 160.

Пробу (RS)-*цис*-4-(1-акрилоилгексагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(2Н)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (30 мг) отделяли методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: OJ (3×25 см, 5 мкм); подвижная фаза: CO₂-MeOH (85:15) при 170 мл/мин; 100 бар, 40°C; подготовка проб: 2,5 мг/мл в MeOH-DCM).

Из фракций первого пика, элюируемого из колонки, получали один энантиомер *цис*-4-{1-акрилоилгексагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(2Н)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [соединение примера 159] в виде не совсем белого твердого вещества (10,7 мг). Из фракций второго пика, элюируемого из колонки, получали другой энантиомер *цис*-4-(1-акрилоилгексагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(2Н)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [соединение примера 160] в виде не совсем белого твердого вещества (11,8 мг). Масс-спектры и ЯМР-спектры для обоих энантиомеров были такими же, как и наблюдаемые для рацемической смеси.

Абсолютные стереохимии соединений примеров 159 и 160 не были указаны.

Примеры 161-164. *цис*-4-(3-Акрилоил-1а,2,3,7б-тетрагидро-1Н-циклопропа[с]хинолин-7-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид (простые диастереомеры)



Пример 161А. *цис*-4-(3-Акрилоил-1а,2,3,7б-тетрагидро-1Н-циклопропа[с]хинолин-7-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид (смесь четырех диастереомеров).

Исходя из процедур, используемых для получения соединения примера 78, (RS)-*цис*-5-фтор-2,3-диметил-4-(1а,2,3,7б-тетрагидро-1Н-циклопропа[с]хинолин-7-ил)-1Н-индол-7-карбоксамид, TFA соль [промежуточное соединение 48], превращали в *цис*-4-(3-акрилоил-1а,2,3,7б-тетрагидро-1Н-циклопропа[с]хинолин-7-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид, смесь четырех диастереомеров, в виде смолистого вещества с 86% выходом. Масс-спектр m/z 404 ($M+H$)⁺.

Примеры 161-164.

Пробу *цис*-4-(3-акрилоил-1а,2,3,7б-тетрагидро-1Н-циклопропа[с]хинолин-7-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида, смеси четырех диастереомеров (29 мг), отделяли методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: AS-H, 5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза: CO₂-MeOH (72:28) при 280 мл/мин, 100 бар; подготовка проб: 2,9 мг/мл в MeOH).

Фракции первого пика, элюируемого из колонки, подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали 10% MeOH/EtOAc-гексаном (градиент 0-100%) с получением одного диастереомера *цис*-4-(3-акрилоил-1а,2,3,7б-тетрагидро-1Н-циклопропа[с]хинолин-7-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [соединение примера 161] (1,09 мг).

Из фракций второго пика, элюируемого из колонки, получали второй диастереомер *цис*-4-(3-акрилоил-1а,2,3,7б-тетрагидро-1Н-циклопропа[с]хинолин-7-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [соединение примера 162] (5,46 мг).

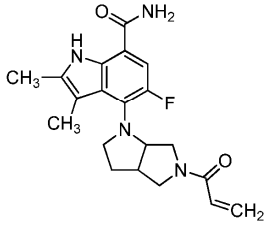
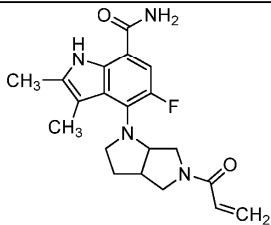
Из фракций третьего пика, элюируемого из колонки, получали третий диастереомер *цис*-4-(3-акрилоил-1а,2,3,7б-тетрагидро-1Н-циклопропа[с]хинолин-7-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [соединение примера 163] (5,72 мг).

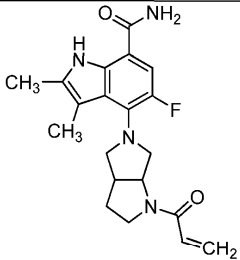
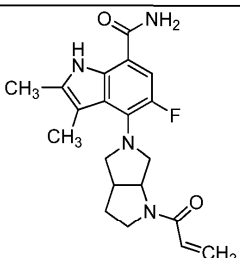
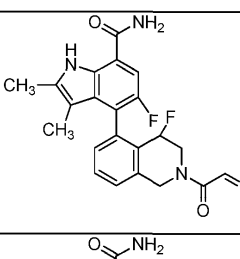
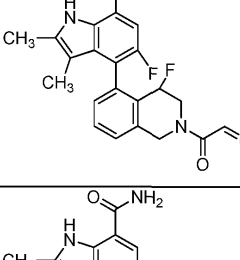
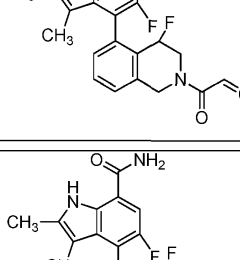
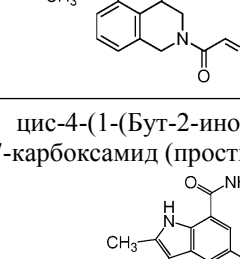
Из фракций четвертого пика, элюируемого из колонки, получали четвертый диастереомер цис-4-(3-акрилоил-1а,2,3,7b-тетрагидро-1Н-циклопропа[с]хинолин-7-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида [соединение примера 164] (5,37 мг).

Абсолютные стереохимии соединений примеров 161-164 не были указаны. Масс-спектры для всех четырех были такими же, что и для соединения примера 161А.

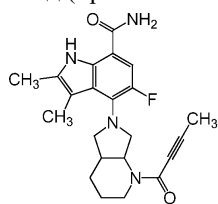
Дополнительные примеры, которые получали процедурами, описанными для примеров 159-164, или подобными процедурами с применением указанного исходного вещества, показаны в табл. 7.

Таблица 7

Пример	Структура	Исходное вещество	Масс-спектр
165 (пик 1)		Промежуточное соединение 30	m/z 371 (M+H) ⁺
166 (пик 2)		Промежуточное соединение 30	m/z 371 (M+H) ⁺

167 (пик 1)		Промежуточное соединение 31	m/z 371 (M+H) ⁺
168 (пик 2)		Промежуточное соединение 31	m/z 371 (M+H) ⁺
169 (пик 1)		Промежуточное соединение 50	m/z 410 (M+H) ⁺
170 (пик 2)		Промежуточное соединение 50	m/z 410 (M+H) ⁺
171 (пик 3)		Промежуточное соединение 50	m/z 410 (M+H) ⁺
172 (пик 4)		Промежуточное соединение 50	m/z 410 (M+H) ⁺

Примеры 173 и 174. цис-4-(1-(Бут-2-иноил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(2H)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид (простые энантиомеры)



(173 и 174)

Пример 173А. (RS)-цис-4-(1-(Бут-2-иноил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(2H)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид.

Исходя из процедур, используемых для получения соединения примера 103, но с замещением бут-2-иновой кислоты пропиоловой кислотой, 5-фтор-4-(гексагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(2H)-ил)-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид [промежуточное соединение 29] превращали в (RS)-цис-4-(1-(бут-2-

иноил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(2H)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид в виде желтого смолистого вещества с 75% выходом. Масс-спектр m/z 397 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) комплекс вследствие смеси ротамеров.

Примеры 173 и 174.

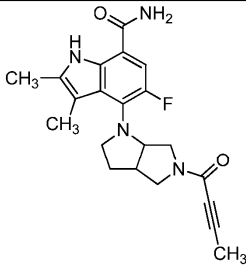
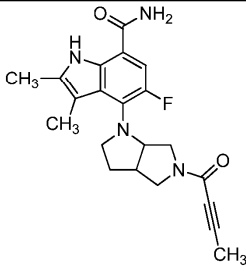
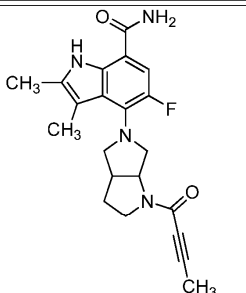
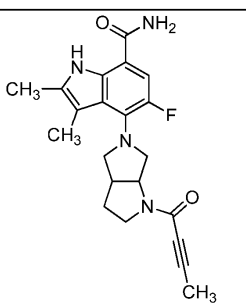
Пробу (RS)-цис-4-(1-(бут-2-иноил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(2H)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид (32 мг) отделяли методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: OJ-H (3×25 см, 5 мкм); подвижная фаза: CO₂-MeOH (85:15) при 150 мл/мин; 40°C; подготовка проб: 3,2 мг/мл в MeOH).

Из фракций первого пика, элюируемого из колонки, получали один энантиомер цис-4-(1-(бут-2-иноил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(2H)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид [соединение примера 173] в виде белого твердого вещества (9,2 мг). Из фракций второго пика, элюируемого из колонки, получали другой энантиомер цис-4-(1-(бут-2-иноил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(2H)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид [соединение примера 174] в виде не совсем белого твердого вещества (9,8 мг). Масс-спектры и ЯМР-спектры для обоих энантиомеров были такими же, которые наблюдались для рацемической смеси.

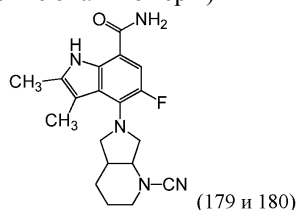
Абсолютные стереохимии соединений примеров 173 и 174 не были указаны.

Дополнительные примеры, которые получали процедурами, описанными для примеров 173 и 174, или подобными процедурами с применением указанного исходного вещества, показаны в табл. 8.

Таблица 8

Пример	Структура	Исходное вещество	Масс-спектр
175 (пик 1)		Промежуточное соединение 30	m/z 383 ($M+H$) ⁺
176 (пик 2)		Промежуточное соединение 30	m/z 383 ($M+H$) ⁺
177 (пик 1)		Промежуточное соединение 31	m/z 383 ($M+H$) ⁺
178 (пик 2)		Промежуточное соединение 31	m/z 383 ($M+H$) ⁺

Примеры 179 и 180. *цис*-4-(1-Цианогексагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(2Н)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид (простые энантиомеры)



Пример 179А. (RS)-*цис*-4-(1-Цианогексагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(2Н)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид.

Исходя из процедур, используемых для получения соединения примера 147, (RS)-*цис*-5-фтор-4-(гексагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(2Н)-ил)-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид [промежуточное соединение 29] превращали в (RS)-*цис*-4-(1-цианогексагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(2Н)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид в виде коричневого смолистого вещества с 34% выходом. Масс-спектр m/z 356 ($M+H$)⁺.

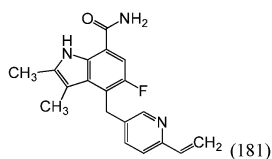
Примеры 179 и 180.

Пробу (RS)-*цис*-4-(1-цианогексагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(2Н)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид (12 мг) отделяли методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (колонок: CHIRALPAK® AS-H 5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза CO₂-MeOH 75:25 при 280 мл/мин, 30°C; подготовка проб: растворяли в MeOH; вводимый объем: 1 мл).

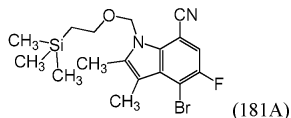
Из фракций первого пика, элюируемого из колонки, получали один энантиомер *цис*-4-(1-цианогексагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(2Н)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид [соединение примера 179] в виде белого твердого вещества (4,2 мг). Масс-спектр m/z 356 ($M+H$)⁺. Из фракций второго пика, элюируемого из колонки, получали другой энантиомер *цис*-4-(1-цианогексагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(2Н)-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид [соединение примера 180] в виде белого твердого вещества (4,5 мг). Масс-спектр m/z 356 ($M+H$)⁺.

Абсолютные стереохимии соединений примеров 179 и 180 не были указаны.

Пример 181. 5-Фтор-2,3-диметил-4-((6-винилпиридин-3-ил)метил)-1Н-индол-7-карбоксамид, TFA соль

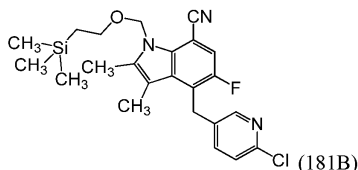


Пример 181А. 4-Бром-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-индол-7-карбонитрил



Раствор 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбонитрила [промежуточное соединение 12] (1,50 г, 5,62 ммоль) в THF (15 мл) при -78°C обрабатывали 1,0 М бис-(триметилсилил)амидом лития в THF (6,74 мл, 6,74 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (0,983 г, 5,90 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (45 мл), промывали последовательно насыщенным водным NaHCO₃ (2×45 мл) и 1,0 М водной HCl (45 мл), сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-30%) с получением 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-индол-7-карбонитрила в виде белого твердого вещества (1,92 г, выход 82%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.24 (d, J=8.4 Гц, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H), 2.52 (d, J=0.5 Гц, 3H), 2.43 (s, 3H), 0.95 (dd, J=8.7, 7.7 Гц, 2H), -0.01 (s, 9H).

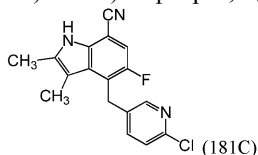
Пример 181В. 4-((6-Хлорпиридин-3-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-индол-7-карбонитрил



Суспензию 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-индол-7-карбонитрила (238 мг, 0,599 ммоль) в THF (5,0 мл) обрабатывали 0,5 М (2-хлор-5-пиридил)метилцинк хлоридом в THF (1,32 мл, 0,659 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладием (25,6 мг, 0,022 ммоль) и

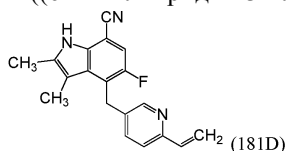
смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc (15 мл), дважды промывали насыщенным водным NaHCO₃, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-60%) с получением 4-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-карбонитрила в виде бесцветного смолистого вещества (201 мг, выход 72%). Масс-спектр m/z 444, 446 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.24 (d, J=2.1 Гц, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.73-3.59 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (d, J=0.4 Гц, 3H), 0.97 (dd, J=8.6, 7.6 Гц, 2H), -0.01 (s, 9H).

Пример 181C. 4-((6-Хлорпиридин-3-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил



Раствор 4-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-карбонитрила (200 мг, 0,450 ммоль) в THF (2,0 мл) обрабатывали раствором 1,0 М тетра-н-бутиламмоний фторида в THF (4,50 мл, 4,50 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc и дважды промывали насыщенным водным NaHCO₃, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-30%) с получением 4-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрила в виде белого твердого вещества (90 мг, выход 61%). Масс-спектр m/z 314, 316 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.37 (br. s., 1H), 8.25 (d, J=2.3 Гц, 1H), 7.33 (ddd, J=8.2, 2.5, 0.6 Гц, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (d, J=0.4 Гц, 3H).

Пример 181D. 5-Фтор-2,3-диметил-4-((6-винилпиридин-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбонитрил

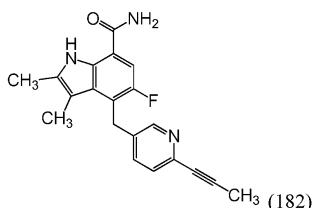


Смесь 4-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрила (28 мг, 0,089 ммоль), три-н-бутил(винил)станнана (85 мг, 0,268 ммоль), LiCl (11,4 мг, 0,268 ммоль) и тетра-кис(трифенилфосфин)палладия (10,3 мг, 8,92 мкмоль) в DMF (1,0 мл) в атмосфере азота нагревали при 90°C в течение 18 ч. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc, дважды промывали насыщенным водным NaHCO₃, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-30%) с получением 5-фтор-2,3-диметил-4-((6-винилпиридин-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбонитрила в виде белого твердого вещества (22 мг, выход 77%). Масс-спектр m/z 306 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.44 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.38 (br. s., 1H), 7.32 (dd, J=8.1, 1.7 Гц, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.20 (d, J=9.5 Гц, 1H), 6.79 (dd, J=17.5, 10.9 Гц, 1H), 6.15 (dd, J=17.5, 1.2 Гц, 1H), 5.44 (dd, J=10.8, 1.3 Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (d, J=0.2 Гц, 3H).

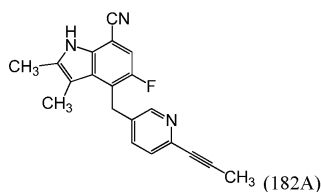
Пример 181.

5-Фтор-2,3-диметил-4-((6-винилпиридин-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбонитрил (22 мг, 0,072 ммоль) охлаждали на ледяной бане и обрабатывали хлортриметилсианом (921 мкл, 7,20 ммоль), затем водой (65 мкл, 3,60 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Супернатант удаляли и остаток растворяли в DMF и очищали методом препаративной ВЭЖХ, элюировали MeOH-водой с содержанием 0,1% TFA (градиент 20-100%). Соответствующие фракции элюата лиофилизировали из 1:1 воды-ацетонитрила (10 мл) с получением 5-фтор-2,3-диметил-4-((6-винилпиридин-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамида, TFA соли, в виде не совсем белого порошка (15,8 мг, выход 48%). Масс-спектр m/z 324 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8.43 (d, J=1.3 Гц, 1H), 8.25-8.16 (m, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.43 (d, J=11.0 Гц, 1H), 6.95 (dd, J=17.6, 11.2 Гц, 1H), 6.48 (d, J=17.6 Гц, 1H), 6.01 (d, J=11.2 Гц, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

Пример 182. 5-Фтор-2,3-диметил-4-((6-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксаимид, TFA соль



Пример 182А. 5-Фтор-2,3-диметил-4-((6-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-1Н-индол-7-карбонитрил

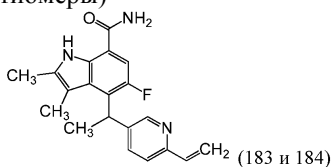


Исходя из процедуры, используемой для получения соединения примера 181D, но с замещением три-н-бутил(проп-1-ин-1-ил)станнана три-н-бутил(винил)станнаном, 4-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбонитрил [соединение примера 181С] превращали в 5-фтор-2,3-диметил-4-((6-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-1Н-индол-7-карбонитрил с 44% выходом. Масс-спектр m/z 318 ($M+H$)⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.46-8.37 (m, 2H), 7.25 (d, $J=1.3$ Гц, 2H), 7.20 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 4.44 (d, $J=1.6$ Гц, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (d, $J=0.4$ Гц, 3H), 2.07 (s, 3H).

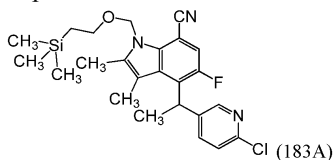
Пример 182.

Исходя из процедуры, используемой для превращения соединения примера 181D в соединение примера 181, 5-фтор-2,3-диметил-4-((6-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-1Н-индол-7-карбонитрил превращали в 5-фтор-2,3-диметил-4-((6-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-1Н-индол-7-карбоксамид, TFA соль, с 48% выходом. Масс-спектр m/z 336 ($M+H$)⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8.41 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 8.00 (dd, $J=8.3$, 2.1 Гц, 1H), 7.76 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.43 (d, $J=11.0$ Гц, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

Примеры 183 и 184. 5-Фтор-2,3-диметил-4-(1-(6-винилпиридин-3-ил)этил)-1Н-индол-7-карбоксамид, TFA соль (простые энантиомеры)

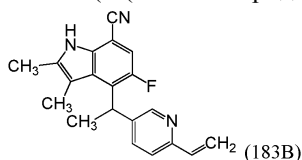


Пример 183А. (RS)-4-(1-(6-Хлорпиридин-3-ил)этил)-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-карбонитрил



Раствор 4-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-карбонитрила [соединение примера 181В] (91 мг, 0,205 ммоль) в THF (5,0 мл) при -78°C обрабатывали 1,0 М бис-(триметилсилил)амидом калия в THF (0,615 мл, 0,615 ммоль), затем йодметаном (0,038 мл, 0,615 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем нагревали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным NaHCO₃, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-30%) с получением (RS)-4-(1-(6-хлорпиридин-3-ил)этил)-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-карбонитрила в виде бесцветного смолистого вещества (90 мг, выход 91%). Масс-спектр m/z 458, 460 ($M+H$)⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.30 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.53 (ddd, $J=8.3$, 1.7, 0.9 Гц, 1H), 7.25 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.14 (d, $J=11.1$ Гц, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.15 (q, $J=6.9$ Гц, 1H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.82 (dd, $J=7.2$, 1.5 Гц, 3H), 0.97 (dd, $J=8.7$, 7.8 Гц, 2H), 0.00 (s, 9H).

Пример 183В. (RS)-5-Фтор-2,3-диметил-4-(1-(6-винилпиридин-3-ил)этил)-1Н-индол-7-карбонитрил



Исходя из процедур, используемых для превращения соединения примера 181В в соединение примера 181D, (RS)-4-(1-(6-хлорпиридин-3-ил)этил)-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-карбонитрил превращали в (RS)-5-фтор-2,3-диметил-4-(1-(6-винилпиридин-3-ил)этил)-1Н-индол-7-карбонитрил с 65% выходом (два стадии). Масс-спектр m/z 320 ($M+H$)⁺.

Примеры 183 и 184.

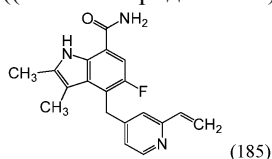
Пробу (RS)-4-(1-(6-хлорпиридин-3-ил)этил)-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-карбонитрила (45 мг) отделяли методом хиральной сверхкритической жидкостной

хроматографии (колонка: AD-H, 3×25 см, 5 мкм; подвижная фаза: CO₂-MeOH (70:30) при 150 мл/мин; 35°C, 100 бар; подготовка проб: 4,5 мг/мл; вводимый объем: 2,0 мл).

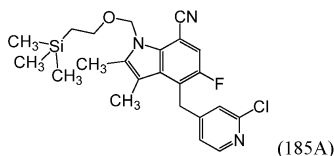
Концентрированием фракций первого пика, элюируемого из колонки, получали остаток (14 мг), который превращали в один энантиомер 5-фтор-2,3-диметил-4-(1-(6-винилпиридин-3-ил)этил)-1H-индол-7-карбоксамида, TFA соли, в виде белого порошка [соединение примера 183] (11,6 мг) исходя из процедуры, используемой для превращения соединения примера 181D в соединение примера 181. Масс-спектр m/z 338 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8.58 (s, 1H), 8.41 (dd, J=8.6, 2.0 Гц, 1H), 8.17 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.31 (d, J=12.7 Гц, 1H), 7.00 (dd, J=17.6, 11.2 Гц, 1H), 6.52 (d, J=17.6 Гц, 1H), 6.06 (d, J=11.2 Гц, 1H), 5.37 (q, J=6.8 Гц, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.92 (dd, J=7.2, 1.0 Гц, 3H).

Концентрированием фракций второго пика, элюируемого из колонки, получали остаток (14 мг), который аналогичным образом превращали в другой энантиомер 5-фтор-2,3-диметил-4-(1-(6-винилпиридин-3-ил)этил)-1H-индол-7-карбоксамида, TFA соли, в виде белого порошка [соединение примера 184] (10,6 мг) исходя из процедуры, используемой для превращения соединения примера 181D в соединение примера 181. Масс-спектр и ЯМР: такие же, что и для соединения примера 183.

Пример 185. 5-Фтор-2,3-диметил-4-((2-винилпиридин-4-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксаимид

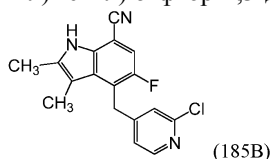


Пример 185A. 4-((6-Хлорпиридин-3-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-карбонитрил



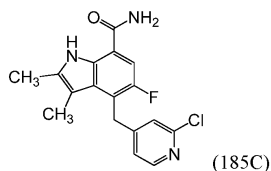
Хлортриметилсилан (2,7 мкл, 0,021 ммоль) и 1,2-дибромэтан (3,2 мкл, 0,043 ммоль) добавляли к суспензии цинка (84 мг, 1,28 ммоль) в THF (1,5 мл) и смесь перемешивали при 65°C в течение 20 мин. Смесь охлаждали до 0°C, обрабатывали по каплям раствором 2-хлор-4-(хлорметил)пиридина (139 мг, 0,856 ммоль) в THF (0,5 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Добавляли раствор 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-карбонитрила [соединение примера 181A] (170 мг, 0,428 ммоль) и 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия(II) хлорида (27,9 мг, 0,043 ммоль) и смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь нагревали при 60°C всю ночь, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой CELITE®. Фильтрат разбавляли DCM, промывали последовательно насыщенным водным NaHCO₃ и водой, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-50%) с получением 4-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-карбонитрила в виде желтого стеклообразного твердого вещества (168,5 мг, выход 75%). Масс-спектр m/z 444, 446 (M+H)⁺.

Пример 185B. 4-((2-Хлорпиридин-4-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрил



Смесь 4-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-карбонитрила (130 мг, 0,293 ммоль) и тетра-н-бутиламмоний фторида (1M в THF) (2,93 мл, 2,93 ммоль) в THF (1 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли EtOAc, дважды промывали насыщенным водным NaHCO₃, сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-100%) с получением 4-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (38 мг, выход 29%). Масс-спектр m/z 314, 316 (M+H)⁺.

Пример 185C. 4-((2-Хлорпиридин-4-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксаимид, TFA соль



Смесь 4-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбонитрила (45 мг, 0,143 ммоль), хлортриметилсилана (2,5 мл, 19,6 ммоль) и воды (1 мл, 55,5 ммоль) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Верхний удаляли декантацией, а нижний водный слой концентрировали. Остаток очищали с применением метода препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 4-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида, TFA соли, в виде белого твердого вещества (18,7 мг, выход 29%). Масс-спектр m/z 332, 334 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8.21 (d, J=5.1 Гц, 1H), 7.41 (d, J=11.0 Гц, 1H), 7.17-7.07 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

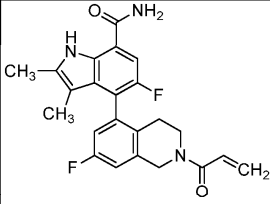
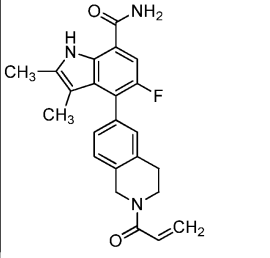
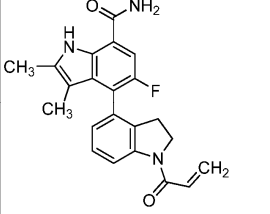
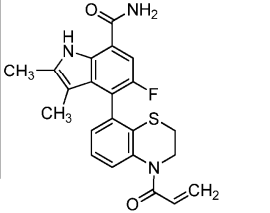
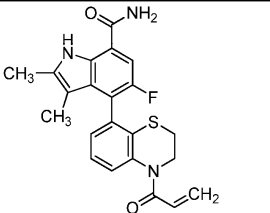
Пример 185.

Исходя из процедуры, используемой для превращения соединения примера 181C в соединение примера 181D, 4-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида, TFA соль, превращали в 5-фтор-2,3-диметил-4-((2-винилпиридин-4-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамида с 74% выходом. Масс-спектр m/z 324 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8.31 (d, J=5.3 Гц, 1H), 7.41 (d, J=10.9 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.98 (dd, J=5.3, 1.1 Гц, 1H), 6.74 (dd, J=17.6, 11.0 Гц, 1H), 6.05 (dd, J=17.6, 1.1 Гц, 1H), 5.45 (dd, J=11.0, 1.0 Гц, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (d, J=0.2 Гц, 3H).

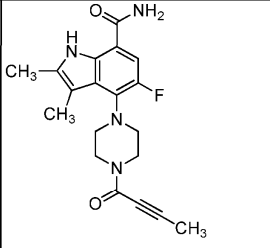
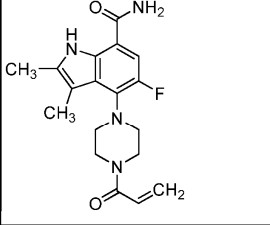
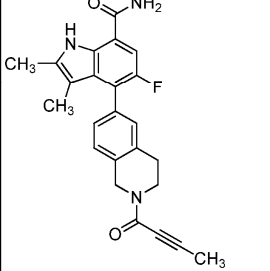
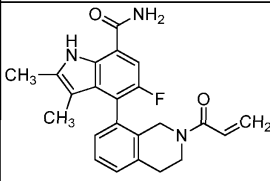
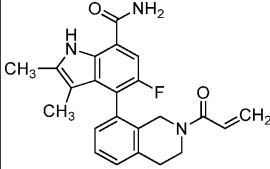
Дополнительные примеры, которые получали процедурами, описанными выше, с применением исходного(ых) вещества(веществ), и указанными процедурами, показаны в табл. 9.

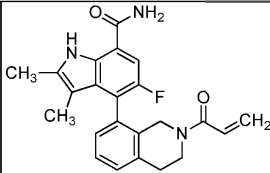
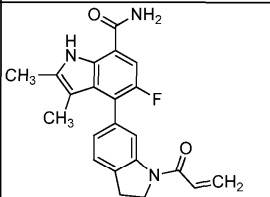
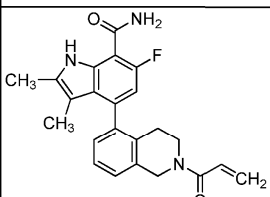
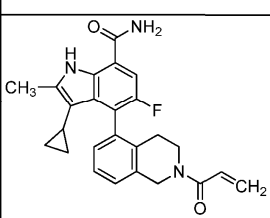
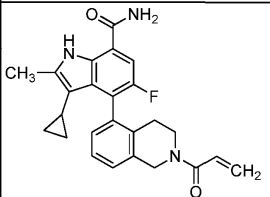
Таблица 9

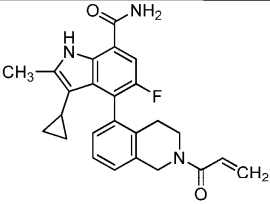
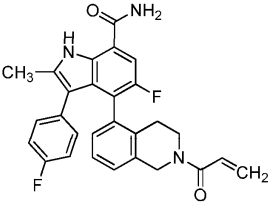
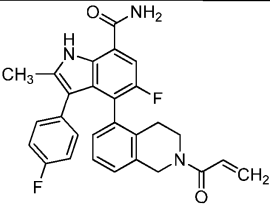
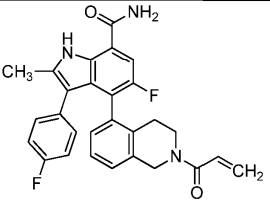
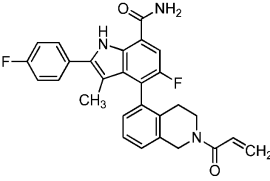
Пример	Структура	Исходные вещества	Процедуры	Масс-спектр
186 (рацемич.)		Промежуточное соединение 84	(a)	m/z 408 ($M+H$) ⁺
187 простой энантиомер (пик 1)		Соединение примера 186	(b)	m/z 408 ($M+H$) ⁺
188 простой энантиомер (пик 2)		Соединение примера 186	(b)	m/z 408 ($M+H$) ⁺
189 (рацемич.)		Промежуточное соединение 85	(a)	m/z 410 ($M+H$) ⁺
190 простой энантиомер (пик 1)		Соединение примера 189	(b)	m/z 410 ($M+H$) ⁺

191 простой энантиомер (пик 2)		Соединение примера 189	(b)	m/z 410 (M+H) ⁺
192		Промежуточное соединение 86	(a)	m/z 392 (M+H) ⁺
193 рацемич.		Промежуточное соединение 87	(a)	m/z 378 (M+H) ⁺
194 рацемич.		Промежуточное соединение 88	(a)	m/z 410 (M+H) ⁺
195 простой энантиомер (пик 1)		Соединение примера 194	(b)	m/z 410 (M+H) ⁺

196 простой энантиомер (пик 2)		Соединение примера 194	(b)	m/z 410 (M+H) ⁺
197 рацемич.		Промежуточное соединение 92	(a)	m/z 446 (M+H) ⁺
198 простой энантиомер (пик 1)		Соединение примера 197	(b)	m/z 446 (M+H) ⁺
199 простой энантиомер (пик 2)		Соединение примера 197	(b)	m/z 446 (M+H) ⁺
200		Промежуточное соединение 89	(c)	m/z 411 (M+H) ⁺

201		Промежуточное соединение 90	(c)	m/z 357 (M+H) ⁺
202		Промежуточное соединение 90	(a)	m/z 345 (M+H) ⁺
203		Промежуточное соединение 86	(c)	m/z 404 (M+H) ⁺
204 рацемич.		Промежуточное соединение 93	(a)	m/z 392 (M+H) ⁺
205 простой энантиомер (пик 1)		Соединение примера 204	(b)	m/z 392 (M+H) ⁺

206 простой энантиомер (пик 2)		Соединение примера 204	(b)	m/z 392 (M+H) ⁺
207		Промежуточное соединение 94	(a)	m/z 378 (M+H) ⁺
208		Промежуточное соединение 96	(a)	m/z 392 (M+H) ⁺
209 рацемич.		Промежуточное соединение 98	(a)	m/z 418 (M+H) ⁺
210 простой энантиомер (пик 1)		Соединение примера 209	(b)	m/z 418 (M+H) ⁺

211 простой энантиомер (пик 2)		Соединение примера 209	(b)	m/z 418 (M+H) ⁺
212 рацемич.		Промежуточное соединение 100	(a)	m/z 472 (M+H) ⁺
213 простой энантиомер (пик 1)		Соединение примера 212	(b)	m/z 472 (M+H) ⁺
214 простой энантиомер (пик 2)		Соединение примера 212	(b)	m/z 472 (M+H) ⁺
215 рацемич.		Промежуточное соединение 102	(a)	m/z 472 (M+H) ⁺

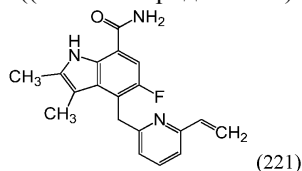
216		Промежуточное соединение 103	(a)	m/z 342 (M+H) ⁺
217 рацемич.		Промежуточное соединение 104	(a)	m/z 344 (M+H) ⁺
218 простой энантиомер (пик 1)		Соединение примера 217	(b)	m/z 344 (M+H) ⁺
219 простой энантиомер (пик 2)		Соединение примера 217	(b)	m/z 344 (M+H) ⁺
220 рацемич.		Промежуточное соединение 104	(c)	m/z 356 (M+H) ⁺

(a) Получали исходя из процедуры, используемой для получения соединения примера 78, или подобными процедурами.

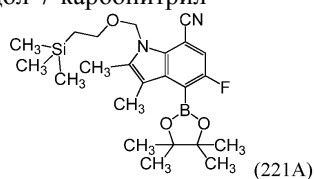
(b) Получали методом сверхкритической жидкостной хроматографии рацемического соединения. Абсолютная конфигурация не была указана.

(c) Получали исходя из процедуры, используемой для получения соединения примера 103, или подобными процедурами.

Пример 221. 5-Фтор-2,3-диметил-4-((6-винилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамид



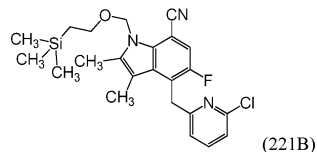
Пример 221A. 5-Фтор-2,3-диметил-4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-карбонитрил



Исходя из процедуры, используемой для получения промежуточного соединения 9, 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-карбонитрил [соединение примера 181A] превращали в 5-фтор-2,3-диметил-4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-карбонитрил в виде белого твердого вещества с 45% выходом. Масс-спектр m/z 445 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.15 (d, J=8.6 Гц, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.58 (dd, J=8.6, 7.6

Гц, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.45 (s, 12H), 0.95-0.88 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

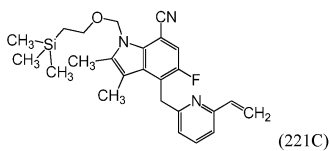
Пример 221В. 4-((6-Хлорпиридин-2-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-индол-7-карбонитрил



(221B)

Смесь 2-(бромметил)-6-хлорпиридина гидрохлорида (19,1 мг, 0,079 ммоль), 5-фтор-2,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-индол-7-карбонитрила (35 мг, 0,079 ммоль), 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцена палладия дихлорида (2,6 мг, 3,94 мкмоль) и K_3PO_4 (67 мг, 0,315 ммоль) в THF (300 мкл) и воде (150 мкл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 18 ч смесь разбавляли EtOAc (2 мл), сушили и концентрировали. Остаток подвергали методу колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EtOAc-гексаном (градиент 0-30%) с получением 4-((6-хлорпиридин-2-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-индол-7-карбонитрила в виде бесцветного смолистого вещества (29 мг, выход 79%). Масс-спектр m/z 444, 446 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.47 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.16 (dd, $J=7.9, 0.6$ Гц, 1H), 6.73 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.62 (d, $J=1.3$ Гц, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.00-0.91 (m, 2H), -0.02 (s, 9H).

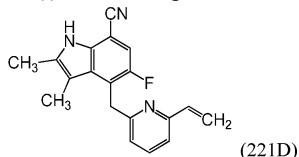
Пример 221С. 5-Фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-4-((6-винилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-7-карбонитрил



(221C)

Исходя из процедуры, используемой для превращения соединения примера 181С в соединение примера 181D, 4-((6-хлорпиридин-2-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-индол-7-карбонитрил превращали в 5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-4-((6-винилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-7-карбонитрил в виде бесцветного смолистого вещества с 74% выходом. Масс-спектр m/z 436 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.49 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.17 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.82 (dd, $J=17.5, 10.8$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 6.19 (dd, $J=17.5, 1.5$ Гц, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.47 (dd, $J=10.8, 1.3$ Гц, 1H), 4.65 (d, $J=1.7$ Гц, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.03-0.92 (m, 2H), -0.01 (s, 9H).

Пример 221D. 5-Фтор-2,3-диметил-4-((6-винилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-7-карбонитрил



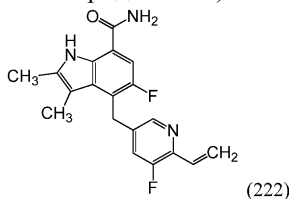
(221D)

Исходя из процедуры, используемой для превращения соединения примера 181В в соединение примера 181С, 5-фтор-2,3-диметил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-4-((6-винилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-7-карбонитрил превращали в 5-фтор-2,3-диметил-4-((6-винилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-7-карбонитрил в виде белого твердого вещества с 49% выходом. Масс-спектр m/z 306 ($M+H$)⁺.

Пример 221.

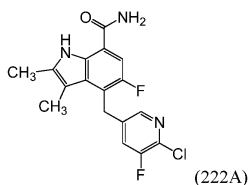
Исходя из процедуры, используемой для превращения соединения примера 181D в соединение примера 181, 5-фтор-2,3-диметил-4-((6-винилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-7-карбонитрил превращали в 5-фтор-2,3-диметил-4-((6-винилпиридин-2-ил)метил)-1Н-индол-7-карбоксамид в виде белого порошка с 30% выходом. Масс-спектр m/z 324 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.94 (br. s., 1H), 7.47 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.17 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.10 (d, $J=10.4$ Гц, 1H), 6.85 (dd, $J=17.5, 10.9$ Гц, 1H), 6.78 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 6.22 (dd, $J=17.5, 1.3$ Гц, 1H), 5.49 (dd, $J=10.8, 1.3$ Гц, 1H), 4.67 (d, $J=1.6$ Гц, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

Пример 222. 5-Фтор-4-((5-фтор-6-винилпиридин-3-ил)метил)-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид



(222)

Пример 222А. 4-((6-Хлор-5-фторпиридин-3-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид

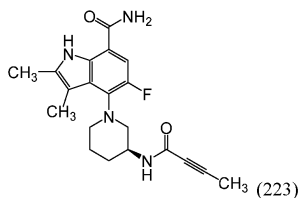


Исходя из процедуры, используемой для превращения соединения примера 221А в соединение примера 221В, 5-фтор-2,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-7-карбоксамид [промежуточное соединение 83] и 5-(бромметил)-2-хлор-3-фторпиридин [получен согласно процедуре патента США № 8,188,292, пример VII, стадия 1] превращали в 4-((6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид в виде бесцветного смолистого вещества с 60% выходом. Масс-спектр m/z 350, 352 ($M+H$)⁺.

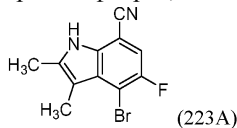
Пример 222.

Исходя из процедуры, используемой для превращения соединения примера 181С в соединение примера 181D, 4-((6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)метил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид превращали в 5-фтор-4-((5-фтор-6-винилпиридин-3-ил)метил)-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид в виде белого порошка с 22% выходом. Масс-спектр m/z 342 ($M+H$)⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.43 (d, $J=11.0$ Гц, 1H), 7.20 (d, $J=11.2$ Гц, 1H), 6.94 (ddd, $J=17.5$, 11.2, 1.1 Гц, 1H), 6.29 (dd, $J=17.5$, 1.7 Гц, 1H), 5.57 (dd, $J=11.2$, 1.5 Гц, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

Пример 223. (S)-4-(3-(Бут-2-инамидо)пиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид

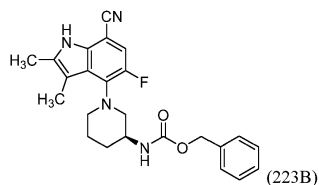


Промежуточное соединение 223А. 4-Бром-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбонитрил



В гомогенный раствор 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид (3,43 г, 12,0 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) при комнатной температуре по каплям при помощи шприца добавляли фосфорилтрихлорид (2,24 мл, 24,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 суток. Гетерогенную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом и полученное в результате твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией, промывали этилацетатом и сушили с получением 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбонитрила (2,56 г, 9,58 ммоль, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. Время удержания продукта при СВЭЖХ=1,31 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% AcCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% AcCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. ЖХ/МС $M+1=268,2$.

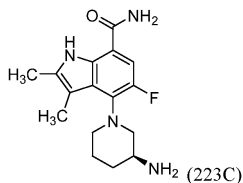
Промежуточное соединение 223В. (S)-Бензил (1-(7-циано-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-4-ил)пиперидин-3-ил)карбамат



Смесь 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбонитрила (2,37 г, 8,86 ммоль), (S)-бензилпиперидин-3-илкарбамата (2,49 г, 10,6 ммоль) и (S)-бензилпиперидин-3-илкарбамата (2,49 г, 10,6 ммоль) в диоксане (50 мл) дегазировали при помощи вакуума и азота (3×). Добавляли BINAP (0,276 г, 0,443 ммоль), а затем Pd₂(dba)₃ (0,405 г, 0,443 ммоль) и смесь дегазировали (3×). Реакционную смесь погружали в масляную баню при 103°C и перемешивали в течение ~36 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и промывали соевым раствором. Органический слой собирали и водные слои последовательно экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом флеш-хроматографии на силикагеле с применением смеси этилацетата в гексане с получением (S)-бензил-(1-(7-циано-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-4-

ил)пиперидин-3-ил)карбамата (1,08 г, 2,57 ммоль, выход 29%) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удержания продукта при СВЭЖХ=1,40 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. ЖХ/МС М+1=421,5.

Промежуточное соединение 223С. (S)-4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид



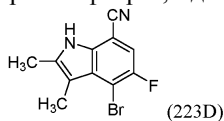
Смесь (S)-бензил(1-(7-циано-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-4-ил) пиперидин-3-ил)карбамата (1,00 г, 2,38 ммоль) и 90% водной серной кислоты (14,1 мл, 238 ммоль) погружали в масляную баню при 60°C и перемешивали в течение 60 мин. К реакционной смеси, охлажденной до 0°C, по каплям добавляли гидроксид натрия (10 М) (47,6 мл, 476 ммоль) при перемешивании. Несколько дополнительных капель раствора гидроксида натрия добавляли до значения pH ~7. Смесь экстрагировали этилацетатом с получением суспензии. Смесь фильтровали при пониженном давлении и твердое вещество как следует промывали водой. Сушкой при пониженном давлении получали (S)-4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид (0,724 г, 2,37 ммоль, выход 99%) в виде коричневого твердого вещества. Время удержания продукта при СВЭЖХ=0,767 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% AcCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% AcCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. ЖХ/МС М+1=305,2.

Пример 223.

Смесь (S)-4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамида (0,171 г, 0,562 ммоль), бут-2-иновой кислоты (0,094 г, 1,124 ммоль), НАТУ (0,470 г, 1,24 ммоль) и основания Хунига (0,343 мл, 1,97 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. При помощи анализа ВЭЖХ наблюдали завершение реакции. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, промывали 10% водным хлоридом лития (2×), промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Концентрированием при пониженном давлении с последующей очисткой методом флеш-хроматографии на силикагеле с применением смеси этилацетата в гексане получали (S)-4-(3-(бут-2-инамидо)пиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид (0,130 г, 0,351 ммоль, выход 63%) в виде белого твердого вещества. Время удержания продукта при СВЭЖХ=1,00 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. ЖХ/МС М+1=371,4. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.46 (d, J=6.3 Гц, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.13 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.80 (br. s., 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33-2.29 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.87 (d, J=8.5 Гц, 1H), 1.71 (br. s., 2H) и 1.32 (br. s., 1H).

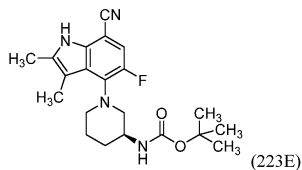
Альтернативное получение, пример 223.

Промежуточное соединение 223D. 4-Бром-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбонитрил



В 100 мл 3-горлую колбу добавляли 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид (40,4 г, 142 ммоль) и дихлорметан (810 мл). К полученной в результате гетерогенной смеси по каплям добавляли пиридин (50 г, 2,5 экв.) и фосфорилтрихлорид (19,8 мл, 213 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли воду и смесь перемешивали в течение 30 мин. Осадок собирали фильтрацией и сушили с получением 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбонитрила (35 г, 131 ммоль, выход 92%) в виде коричневого твердого вещества.

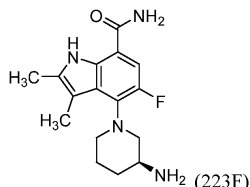
Промежуточное соединение 223Е. (S)-трет-Бутил-(1-(7-циано-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-4-ил)пиперидин-3-ил)карбамат



Смесь (S)-трет-бутилпиперидин-3-илкарбамата (33,9 г, 169 ммоль), 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбонитрила (41,13 г, 154 ммоль), карбоната цезия (100 г, 308 ммоль) и BINAP (9,59 г, 15,40 ммоль) в 1,4-диоксане (1380 мл) дегазировали барботированием азотом в течение 5 мин. К смеси добав-

ляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,05 г, 7,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (750 мл) и промывали водой (1000 мл), промывали соевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Концентрированием при пониженном давлении получали неочищенный продукт в виде коричневого твердого вещества, которое пропускали через слой (5") силикагеля с этилацетатом (900 мл) с удалением любых неорганических веществ. Красноватый неочищенный продукт затем очищали перекристаллизацией из ацетонитрила с получением двух порций (S)-трет-бутил(1-(7-циано-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (53 г, 108 ммоль, выход 86%).

Промежуточное соединение 223F. (S)-4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид

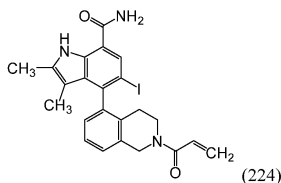


В 100 мл 3-горлую колбу добавляли серную кислоту (90 г). Раствор нагревали до 60°C. (S)-трет-Бутил(1-(7-циано-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)пиперидин-3-ил)карбамат (21 г, 54,3 ммоль) добавляли частями в течение 1,5 ч. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь добавляли в лед и нагревали до комнатной температуры при перемешивании. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×) с удалением органических примесей. Водную фазу доводили до pH 8 и раствор экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида (13,6 г, 44,7 ммоль, выход 82%) в виде желтого твердого вещества.

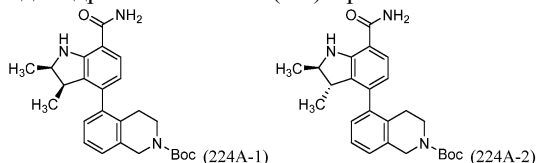
Пример 223.

В 500 мл 3-горлую колбу добавляли (S)-4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид (33,2 г, 109 ммоль) в N,N-диметилформамиде (364 мл), бут-2-иновую кислоту (11,9 г, 142 ммоль), НАТУ (62,2 г, 164 ммоль) и основание Хунига (38,1 мл, 218 ммоль) (температуру повышали до 35°C). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (250 мл) и промывали водой (500 мл). Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×250 мл) (разделению слоев помогали добавлением небольшого количества NaCl). Объединенные органические экстракты промывали водой (с небольшим количеством NaCl) (4×500 мл), промывали соевым раствором (500 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Концентрированием при пониженном давлении получали неочищенный продукт, который очищали перекристаллизацией из этилацетата с получением (S)-4-(3-(бут-2-инамидо)пиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида (31 г, 83 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества.

Пример 224. 4-(2-Акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-йод-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид



Промежуточные соединения 224A-1 и 224A-2. Смесь трет-бутил-5-((2R,3R)-7-карбамоил-2,3-диметилиндолин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата и трет-бутил-5-((2R,3S)-7-карбамоил-2,3-диметилиндолин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата

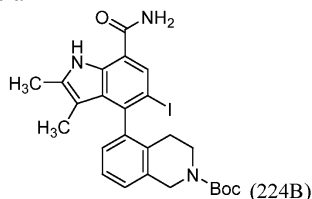


К раствору трет-бутил-5-(7-карбамоил-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата (650 мг, 1,549 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (487 мг, 7,75 ммоль) и уксусную кислоту (1,77 мл, 31,0 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Очисткой методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой получали трет-бутил-5-((2R,3S)-7-карбамоил-2,3-диметилиндолин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат (350 мг, выход 53,6%) и трет-бутил-5-((2R,3R)-7-карбамоил-2,3-диметилиндолин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат (250 мг, выход 38,3%) в виде белых твердых веществ.

Время удержания цис-продукта при СВЭЖХ=1,17 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. MS (E⁺) m/z: 546.2 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.27-7.18 (m, 3H), 7.15-7.02 (m, 2H), 4.73 (dd, J=16.7, 5.8 Гц, 2H), 4.58 (d, J=16.8 Гц, 1H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.46-3.22 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.67 (dd, J=6.8, 5.3 Гц, 1H), 2.62-2.40 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.40-1.24 (m, 5H), 0.86 (d, J=6.8 Гц, 2H) и 0.76 (d, J=7.0 Гц, 2H).

Время удержания транс-продукта при СВЭЖХ=1,23 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. MS (E⁺) m/z: 546.2 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.27-7.17 (m, 3H), 7.14-7.02 (m, 2H), 6.57 (dd, J=8.0, 2.3 Гц, 2H), 4.73 (dd, J=16.7, 6.2 Гц, 2H), 4.58 (d, J=16.9 Гц, 2H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.68 (d, J=1.5 Гц, 1H), 2.62-2.42 (m, 2H), 1.40-1.34 (m, 3H), 1.32 (d, J=6.4 Гц, 2H), 0.86 (d, J=6.8 Гц, 2H) и 0.76 (d, J=7.0 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 224В. трет-Бутил-5-(7-карбамоил-5-йод-2,3-диметил-1Н-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилат

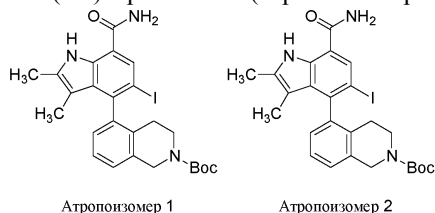


К суспензии трет-бутил-5-((2R,3R)-7-карбамоил-2,3-диметилиндолин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилата (350 мг, 0,830 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли N-йодсукцинимид (280 мг, 1,25 ммоль) и каплю пиридина (0,201 мл, 2,49 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Очисткой методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой получали трет-бутил-5-(7-карбамоил-5-йод-2,3-диметил-1Н-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилат (150 мг, 0,275 ммоль, выход 33%) в виде белого твердого вещества. Время удержания продукта при СВЭЖХ=1,38 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. MS (E⁺) m/z: 546.2 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.82 (s, 1H), 7.31 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.02 (d, J=7.3 Гц, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.57 (br. s., 2H), 2.49-2.23 (m, 5H), 1.50 (br. s., 9H) и 1.43-1.35 (m, 3H).

Промежуточное соединение 224В. Альтернативное получение.

К суспензии трет-бутил-5-((2R,3S)-7-карбамоил-2,3-диметилиндолин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилата (300 мг, 0,712 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли N-йодсукцинимид (240 мг, 1,07 ммоль) и каплю пиридина (0,20 мл, 2,49 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем добавляли DDQ (188 мг, 0,830 ммоль), продолжали перемешивать еще 1 ч. Очисткой методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой получали трет-бутил-5-(7-карбамоил-5-йод-2,3-диметил-1Н-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилат (100 мг, 0,183 ммоль, выход 26%) в виде белого твердого вещества. Время удержания продукта при СВЭЖХ=1,38 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. MS (E⁺) m/z: 546,2 (M+H).

Промежуточные соединения 224С-1 и 224С-2. трет-Бутил-5-(7-карбамоил-5-йод-2,3-диметил-1Н-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилат (атропоизомеры 1 и 2)



трет-Бутил-5-(7-карбамоил-5-йод-2,3-диметил-1Н-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилат (70 мг, растворенный в 12 мл 9:1 MeOH/CH₂Cl₂) расщепляли на его соответствующие энантиомеры с применением хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (СЖХ) при следующих условиях. Колонка, CHIRALPAK®-IC, 3 см ×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, 45% MeOH/CO₂; скорость потока 120 мл/мин; определение УФ (220 нм). Температура колонки: 35°C, давление: 100 бар BPR.

Пример 224. Атропоизомер 1.

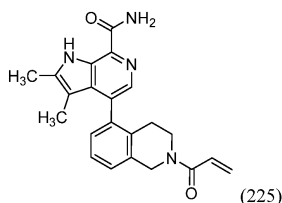
Раствор трет-бутил-5-(7-карбамоил-5-йод-2,3-диметил-1Н-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилата (атропоизомер 1; 10 мг, 0,018 ммоль) в трифторуксусной кислоте (0,5 мл, 6,49 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Трифторуксусную кислоту удаляли при пониженном давлении. Полученную в результате смесь растворяли в тетрагидрофуране (1 мл) и к раствору добавляли DIEA (9,61 мкл, 0,055 ммоль) и акрилоилхлорид (1,99 мг, 0,022 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре еще 10 мин. Очисткой методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой получали 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-йод-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксаимид (атропоизомер 1; 6 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества. Время удержания продукта при СВЭЖХ=1,08 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. MS (E⁺) m/z: 500,2 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.07 (s, 1H), 7.43-7.28 (m, 2H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.78 (dd, J=16.8, 10.6 Гц, 1H), 6.33-6.21 (m, 1H), 5.87-5.68 (m, 1H), 3.86-3.68 (m, 3H), 2.57-2.27 (m, 5H), 1.96-1.83 (m, 1H) и 1.43-1.31 (m, 3H).

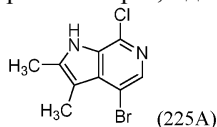
Пример 224. Атропоизомер 2.

Указанное соединение получали способом, аналогичному способу получения соединения примера 1. Время удержания продукта при СВЭЖХ=1,08 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. MS (E⁺) m/z: 500.2 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.07 (s, 1H), 7.43-7.27 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.78 (dd, J=16.8, 10.6 Гц, 1H), 6.26 (d, J=16.8 Гц, 1H), 5.89-5.69 (m, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 3.78 (q, J=6.2 Гц, 2H), 2.56-2.27 (m, 6H) и 1.45-1.33 (m, 3H).

Пример 225. 4-(2-Акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-карбоксаимид

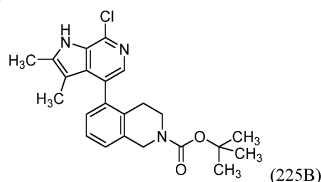


Промежуточное соединение 225А. 4-Бром-7-хлор-2,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин



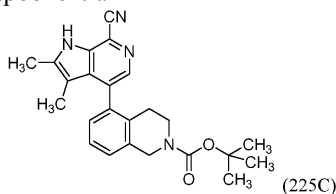
0,5 М тетрагидрофурановый раствор (Е)-бут-2-ен-2-илмагния бромида (295 мл, 147 ммоль) добавляли при -70°C к перемешиваемому раствору 5-бром-2-хлор-3-нитропиридина (10 г, 42,1 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл). Реакционную смесь оставляли доходить до -35°C в течение 30 мин и затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом и сушили над сульфатом магния. Неочищенный продукт очищали методом ИСКО флеш-хроматографии (силикагель/гексан-ЕтОAc, градиент 100:0-0:100) с последующим измельчением в порошок с гексаном-эфиром с получением 4-бром-7-хлор-2,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридина (1 г, 3,85 ммоль, выход 9,2%) в виде розового твердого вещества. ЖХ/МС М+1= 261,1 и 263,1.

Промежуточное соединение 225В. 5-(7-Хлор-2,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилат



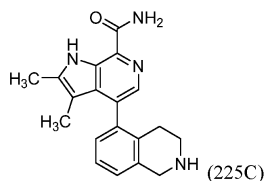
Смесь 4-бром-7-хлор-2,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридина (0,500 г, 1,927 ммоль), трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилата (0,831 г, 2,31 ммоль), трикалийфосфата (2М в воде) (2,89 мл, 5,78 ммоль) и тетрагидрофурана (10 мл) дегазировали при помощи вакуума и азота (3×). Добавляли 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорид (0,063 г, 0,096 ммоль) и реакционную смесь дегазировали (2×). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, промывали соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Концентрированием при пониженном давлении с последующей очисткой методом ИСКО флеш-хроматографии (40 г колонка; градиент: 0-100% этилацетат в гексане) получали трет-бутил-5-(7-хлор-2,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилат (0,681 г, 1,65 ммоль, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. Время удержания продукта при СВЭЖХ=1,17 мин. Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. ЖХ/МС М+1=412,5 и 414,5.

Промежуточное соединение 225C. трет-Бутил-5-(7-циано-2,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилат



Смесь трет-бутил-5-(7-хлор-2,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилата (0,300 г, 0,728 ммоль), цианида цинка (0,051 г, 0,437 ммоль), цинка (5,71 мг, 0,087 ммоль) и 1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцена (DPPF) (0,048 г, 0,087 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (4 мл) как следует дегазировали при помощи вакуума и азота (3×). К смеси добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,040 г, 0,044 ммоль) с дегазированием и реакционную смесь погружали в масляную баню при 130°C в течение 6,5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали и перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали 10% водным хлоридом лития (2×) и промывали соевым раствором. Органический слой собирали и водные слои последовательно экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. Концентрированием при пониженном давлении с последующей очисткой методом ISCO флеш-хроматографии (24 г колонка; градиент: 0-100% этилацетат в гексане) получали трет-бутил-5-(7-циано-2,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилат (0,153 г, 0,380 ммоль, выход 52%) в виде желтой пленки. Время удержания продукта при СВЭЖХ=1,29 мин. Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель A=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель B=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. ЖХ/МС M+1=403,5.

Промежуточное соединение 225D. 2,3-Диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид



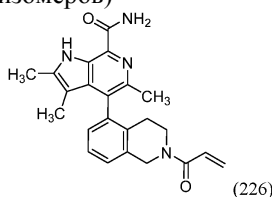
Смесь трет-бутил-5-(7-циано-2,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилата (0,152 г, 0,378 ммоль) и 90% водной серной кислоты (4,47 мл, 76 ммоль) погружали в масляную баню при 60°C и перемешивали в течение 60 мин. К реакционной смеси, охлажденной до 0°C, по каплям добавляли водный раствор гидроксида натрия (10 М) (15,1 мл, 151 ммоль) при перемешивании. Несколько дополнительных капель раствора гидроксида натрия добавляли до значения pH ~9. Полученную в результате суспензию перемешивали всю ночь. Осадок собирали вакуумной фильтрацией, как следует промывали водой и сушили с получением 2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид (0,097 г, 0,288 ммоль, выход 76%) в виде коричневого твердого вещества. Время удержания продукта при СВЭЖХ=0,698 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель A=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель B=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. ЖХ/МС M+1=324,2.

Фильтрат экстрагировали дихлорметаном (3×) и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия с получением 2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид (0,024 г, 0,074 ммоль, выход 20%) в виде светло-желтого твердого вещества.

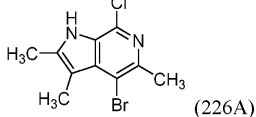
Пример 225.

К смеси 2,3-диметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид (0,097 г, 0,303 ммоль) и основания Хунига (0,212 мл, 1,21 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл) при комнатной температуре добавляли акрилоилхлорид (0,025 мл, 0,303 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Концентрированием при пониженном давлении с последующей очисткой методом ISCO флеш-хроматографии (12 г колонка; градиент: 0%-5% метанола в дихлорметане) получали 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид (0,039 г, 0,103 ммоль, выход 34%) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удержания продукта при СВЭЖХ=0,807 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель A=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель B=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. ЖХ/МС M+1=375,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.16 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.32 (d, J=7.2 Гц, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.96-6.73 (m, 1H), 6.13 (d, J=16.6 Гц, 1H), 5.76-5.63 (m, 1H), 4.93-4.81 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.76-3.55 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (br. s., 1H) и 1.56-1.49 (m, 3H).

Пример 226. 4-(2-Акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2,3,5-триметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид (смесь атропоизомеров)

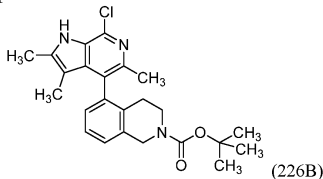


Промежуточное соединение 226А. 4-Бром-7-хлор-2,3,5-триметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин



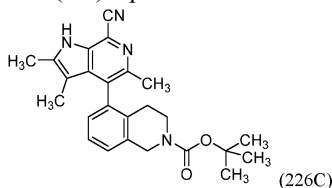
К перемешиваемому раствору 3-бром-6-хлор-2-метил-5-нитропиридина (2,00 г, 7,95 ммоль) в тетрагидрофуране (16 мл) при -78°C добавляли (Е)-бут-2-ен-2-илмагния бромид (0,5 М в THF) (55,7 мл, 27,8 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до $\sim -35^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин и затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, промывали соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой собирали и водные слои последовательно промывали и экстрагировали этилацетатом (2 $\times$). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и полученный в результате остаток очищали методом ISCO флеш-хроматографии на силикагеле (24 г колонка; градиент: 0%-100 этилацетата в гексане) с получением 4-бром-7-хлор-2,3,5-триметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридина (0,402 г, 1,47 ммоль, выход 19%) в виде желтого твердого вещества. Время удержания продукта при СВЭЖХ=1,14 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 $\times$ 50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. ЖХ/МС М+1=273,2 и 275,2.

Промежуточное соединение 226В. трет-Бутил-5-(7-хлор-2,3,5-триметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилат



Смесь 4-бром-7-хлор-2,3,5-триметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридина (0,400 г, 1,46 ммоль), трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилата (0,630 г, 1,76 ммоль), трикалийфосфата (2М в воде) (2,19 мл, 4,39 ммоль) и тетрагидрофурана (8 мл) дегазировали при помощи вакуума и азота (3 $\times$). Добавляли 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорид (0,048 г, 0,073 ммоль) и реакционную смесь дегазировали (2 $\times$). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, промывали соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Концентрированием при пониженном давлении с последующей очисткой методом ISCO флеш-хроматографии (40 г колонка; градиент: 0-100% этилацетата в гексане) получали трет-бутил-5-(7-хлор-2,3,5-триметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилат (0,331 г, 0,777 ммоль, выход 53%) в виде желтого твердого вещества. Время удержания продукта при СВЭЖХ=1,09 мин. -Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 $\times$ 50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. ЖХ/МС М+1=426,5 и 428,4.

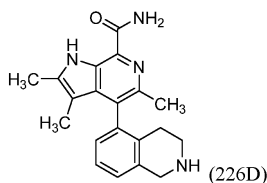
Промежуточное соединение 226С. трет-Бутил-5-(7-циано-2,3,5-триметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилат



Смесь трет-бутил-5-(7-хлор-2,3,5-триметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилата (0,331 г, 0,777 ммоль), цианида цинка (0,055 г, 0,466 ммоль), цинка (6,10 мг, 0,093 ммоль) и 1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцена (DPPF) (0,052 г, 0,093 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (4 мл) как следует дегазировали при помощи вакуума и азота (3 $\times$). К смеси добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,043 г, 0,047 ммоль) с дегазированием и реакционную смесь погружали в масляную баню при 130°C в течение 6 ч. Смесь затем перемешивали всю ночь при комнатной

температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали 10% водным хлоридом лития (2×) и промывали соевым раствором. Органический слой собирали и водные слои последовательно экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. Концентрированием при пониженном давлении с последующей очисткой методом ИСКО флеш-хроматографии (24 г колонка; градиент: 0-100% этилацетата в гексане) получали трет-бутил-5-(7-циано-2,3,5-триметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилат (0,164 г, 0,394 ммоль, выход 51%) в виде желтой пленки. Время удержания продукта при СВЭЖХ=1,21 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. ЖХ/МС М+1 =417,5.

Промежуточное соединение 226D. 2,3,5-Триметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид

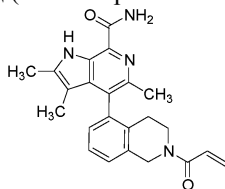


Смесь трет-бутил-5-(7-циано-2,3,5-триметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилата (0,164 г, 0,394 ммоль) и 90% водной серной кислоты (4,66 мл, 79 ммоль) погружали в масляную баню при 60°C и перемешивали в течение 60 мин. При помощи СВЭЖХ и ЖХМС наблюдали завершение реакции. К реакционной смеси, охлажденной до 0°C, по каплям добавляли гидроксид натрия (10 М) (15,8 мл, 157 ммоль) при перемешивании. Несколько дополнительных капель раствора гидроксида натрия добавляли до значения pH ~9. Полученное в результате твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали водой, промывали этилацетатом и сушили с получением 2,3,5-триметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-карбоксамида (0,043 г, 0,129 ммоль, выход 33%) в виде желтого твердого вещества. Этилацетатный слой собирали и промывали соевым раствором. Органический слой собирали и водные слои последовательно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 2,3,5-триметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-карбоксамида (0,026 г, 0,078 ммоль, выход 20%) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удержания продукта при СВЭЖХ=0,708 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2.1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% ШО, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. ЖХ/МС М+1=335,4.

Пример 226.

К смеси 2,3,5-триметил-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-карбоксамида (0,043 г, 0,129 ммоль) и основания Хунига (0,090 мл, 0,514 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при комнатной температуре добавляли акрилоилхлорид (0,686 мл, 8,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, промывали соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь продукта концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали методом ИСКО флеш-хроматографии (4 г колонка; градиент: 0%-5% метанола в дихлорметане) с получением 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2,3,5-триметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-карбоксамида (0,025 г, 0,064 ммоль, выход 50%) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удержания продукта при СВЭЖХ=0,798 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2.1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. ЖХ/МС М+1=389,6.

Примеры 227 и 228. 4-(2-Акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2,3,5-триметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид (смесь атропоизомеров)



Атропоизомеры 1 и 2 (227 и 228)

Пробу 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2,3,5-триметил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-карбоксамида (промежуточное соединение 2Е, смесь двух атропоизомеров) отделяли методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии с применением следующих препаративных условий с получением двух выделенных и стабильных атропоизомеров.

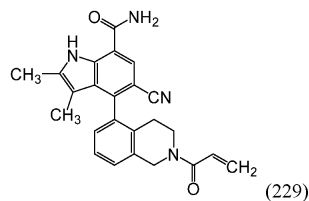
Условия препаративной хроматографии: устройство: Thar350; колонка: Cellulose-4 (3×25 см; 5 мкм); давление ВРР: 100 бар; температура: 35°C; скорость потока: 150 мл/мин; подвижная фаза: CO₂/MeOH (55/45); детектор длины волны: 220 нм; вводимый объем: 2,5 мл; подготовка проб: 21 мг/7 мл MeOH, 3

мг/мл.

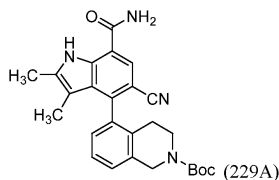
Атропоизомер 1 (пик 1): чистота продукта составляла >99% при помощи СВЭЖХ со временем удержания=0,793 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. ЖХ/МС М+1=389,4. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.03 (d, J=2.8 Гц, 1H), 7.58 (d, J=2.8 Гц, 1H), 7.32 (d, J=5.1 Гц, 2H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.93 (dd, J=16.3, 10.4 Гц, 0.4H), 6.78 (dd, J=16.8, 10.4 Гц, 0.6H), 6.13 (d, J=16.8 Гц, 1H), 5.76-5.63 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.77 (s, 1H), 3.74-3.57 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 2H) и 2.19 (s, 2H).

Атропоизомер 2 (пик 2): Время удержания продукта при СВЭЖХ=0,803 мин. -Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. ЖХ/МС М+1=389,3. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.03 (d, J=2.6 Гц, 1H), 7.58 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.93 (dd, J=16.6, 10.6 Гц, 0.4H), 6.78 (dd, J=16.6, 10.5 Гц, 0.6H), 6.13 (d, J=16.6 Гц, 1H), 5.76-5.63 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.77 (s, 1H), 3.74-3.58 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 2H) и 2.19 (s, 3H).

Пример 229. 4-(2-Акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-циано-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид



Промежуточное соединение 229А. трет-Бутил-5-(7-карбамоил-5-циано-2,3-диметил-1Н-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилат

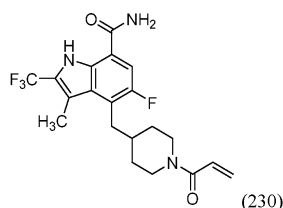


Смесь трет-бутил-5-(7-карбамоил-5-йод-2,3-диметил-1Н-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилата (25 мг, 0,046 ммоль) и цианида цинка (5,38 мг, 0,046 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) как следует дегазировали при помощи вакуума и азота (3×). К смеси добавляли Pd(Ph₃P)₄ (5,30 мг, 4,58 мкмоль), желтый гетерогенный раствор дегазировали (3×), погружали в масляную баню при 100°C и перемешивали в течение 12 ч. В течение реакции смесь менялась из желтого гетерогенного раствора в томный гомогенный раствор. Очисткой методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой получали 5-(7-карбамоил-5-циано-2,3-диметил-1Н-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилат (15 мг, 0,034 ммоль, выход 74%) в виде белого твердого вещества. Время удержания продукта при СВЭЖХ=1,24 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. MS (E⁺) m/z: 445,3 (M+H).

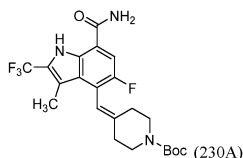
Пример 229.

Раствор трет-бутил-5-(7-карбамоил-5-циано-2,3-диметил-1Н-индол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)карбоксилата (10 мг, 0,022 ммоль) в трифторуксусной кислоте (0,5 мл, 6,49 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и затем концентрировали в вакууме с удалением TFA. Дополнительно сушили на вакуумном насосе. Полученную в результате смесь растворяли в тетрагидрофуране (1 мл) и к раствору добавляли DIEA (0,012 мл, 0,067 ммоль), BOP (11,9 мг, 0,027 ммоль) и бут-2-иновую кислоту (2,27 мг, 0,027 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 10 мин. Очисткой методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой получали 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-циано-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид (6,4 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества. Время удержания продукта при СВЭЖХ=0,980 мин. - Колонка: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1×50 мм (градиент 1,5 мин); растворитель А=10% MeCN, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В=90% MeCN, 10% H₂O, 0,1% TFA. MS (E⁺) m/z: 399,3 (M+H). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.82 (s, 1H), 7.43-7.27 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.78 (dd, J=16.8, 10.6 Гц, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.89-5.69 (m, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 3.78 (q, J=6.2 Гц, 2H), 2.55-2.27 (m, 6H) и 1.44-1.32 (m, 3H).

Пример 230. 4-((1-Акрилоилпиперидин-4-ил)метил)-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоксамида



Промежуточное соединение 230А. трет-Бутил-4-((7-карбамоил-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



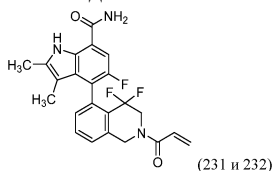
Смесь 4-бром-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоксамида (100 мг, 0,295 ммоль), трет-бутил-4-метиленипиперидин-1-карбоксилата (116 мг, 0,590 ммоль), 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (19,22 мг, 0,029 ммоль), N,N-дициклогексилметиламина (0,094 мл, 0,442 ммоль) и тетрабутиламмонийхлорида (8,20 мг, 0,029 ммоль) в дегазированной DMA (2,0 мл) в атмосфере азота перемешивали в закупоренном сосуде при 80°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали раствором водного насыщенного бикарбоната натрия (2×15 мл). Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ (PHENOMENEX®, Luna 5 мк, 30×250 мм, скорость потока=30 мл/мин., градиент= 20% А - 100% В за 30 мин., А=H₂O/MeOH/TFA(90:10:0,1), В= H₂O/MeOH/TFA (10:90:0,1)). Получали трет-бутил-4-((7-карбамоил-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (108 мг, 0,225 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.75-7.65 (m, 1H), 6.89-6.72 (m, 1H), 3.86-3.70 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.25-3.03 (m, 2H), 2.61 (d, J=1.6 Гц, 4H), 2.49-2.39 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 1H), 1.51 (s, 9H). ЖХМС: 1,21 мин., М+Н 456.

Пример 230.

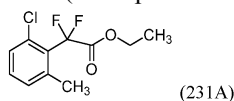
К раствору трет-бутил-4-((7-карбамоил-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (15 мг, 0,033 ммоль) и триэтилсилана (0,263 мл, 1,647 ммоль) в DCM (1,0 мл) добавляли TFA (0,254 мл, 3,29 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали с получением неочищенного 5-фтор-3-метил-4-(пиперидин-4-илметил)-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоксамида, TFA соли.

К раствору 5-фтор-3-метил-4-(пиперидин-4-илметил)-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоксамида, TFA соли, и TEA (0,023 мл, 0,165 ммоль) в DMF (0,3 мл) и DCM (1,0 мл) добавляли раствор акрилоилхлорида (2,68 мкл, 0,033 ммоль) в DCM (0,3 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ (PHENOMENEX®, Luna 5 мк, 30×250 мм, скорость потока=30 мл/мин., градиент= 20% А - 100% В за 30 мин., А=H₂O/MeOH/TFA(90:10:0,1), В=H₂O/MeOH/TFA (10:90:0,1)). Получали 4-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)метил)-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоксамида (3,8 мг, 8,78 мкмоль, выход 26,6%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.12 (br. s., 1H), 8.27 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=10.9 Гц, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 6.79 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.08 (dd, J=16.7, 2.2 Гц, 1H), 5.65 (dd, J=10.5, 2.2 Гц, 1H), 4.40 (d, J=13.5 Гц, 1H), 4.02 (d, J=12.7 Гц, 1H), 3.06-2.86 (m, 3H), 1.84 (br. s., 1H), 1.64 (d, J=12.5 Гц, 2H), 1.32-1.10 (m, 3H). ЖХМС: 0,93 мин., М+Н 412.

Примеры 231 и 232 (атропоизомеры). 4-(2-Акрилоил-4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида



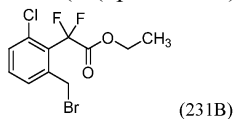
Промежуточное соединение 231А. Этил-2-(2-хлор-6-метилфенил)-2,2-дифторацетат



К суспензии меди (1,057 г, 16,63 ммоль) и 1-хлор-2-йод-3-метилбензола (1,50 г, 5,94 ммоль) в DMSO (5,0 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,206 г, 5,94 ммоль), смесь перемешивали при 55°C в течение 18 ч. Смесь выливали в холодный раствор насыщенного NH₄Cl в воде (100 мл) и экстрагировали EtOAc (70 мл). EtOAc затем промывали раствором 1,0 н водного HCl (2×50 мл). Этилацетатный

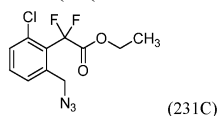
слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали методу ISCO флеш-хроматографии (силикагель/гексан-EtOAc, градиент 100:0-70:30). Получали этил-2-(2-хлор-6-метилфенил)-2,2-дифторацетат (1,26 г, 4,81 ммоль, выход 81%) в виде прозрачного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.33-7.24 (m, 2H), 7.23-7.11 (m, 1H), 4.39 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 2.58 (t, $J=5.9$ Гц, 3H), 1.41-1.30 (m, 3H).

Промежуточное соединение 231B. Этил-2-(2-(бромметил)-6-хлорфенил)-2,2-дифторацетат



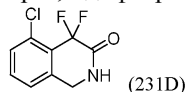
Смесь этил-2-(2-хлор-6-метилфенил)-2,2-дифторацетата (1,26 г, 5,07 ммоль), NBS (0,947 г, 5,32 ммоль) и бензоилпероксида (0,123 г, 0,507 ммоль) в CCl_4 (15 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Получали неочищенный этил-2-(2-(бромметил)-6-хлорфенил)-2,2-дифторацетат (1,81 г, 4,42 ммоль, выход 87%) в виде светло-коричневого смолистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 4.74 (t, $J=2.1$ Гц, 2H), 4.43-4.37 (m, 2H), 1.37-1.33 (m, 3H).

Промежуточное соединение 231C. Этил-2-(2-(азидометил)-6-хлорфенил)-2,2-дифторацетат



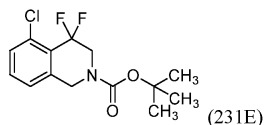
Смесь этил-2-(2-(бромметил)-6-хлорфенил)-2,2-дифторацетата (1,81 г, 5,53 ммоль) и азиды натрия (0,718 г, 11,05 ммоль) в DMF (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc (35 мл) и промывали раствором водного насыщенного бикарбоната натрия (2×35 мл) и водным 1,0 М HCl (35 мл). Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали методу ISCO флеш-хроматографии (силикагель/гексан-EtOAc, градиент 100:0-0:100). Получали этил-2-(2-(азидометил)-6-хлорфенил)-2,2-дифторацетат (1,36 г, 4,46 ммоль, выход 81%) в виде прозрачного смолистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.51-7.41 (m, 3H), 4.69 (t, $J=3.1$ Гц, 2H), 4.44-4.34 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 3H).

Промежуточное соединение 231D. 5-Хлор-4,4-дифтор-1,2-дигидроизохинолин-3(4H)-он



Смесь этил-2-(2-(азидометил)-6-хлорфенил)-2,2-дифторацетата (1,25 г, 4,32 ммоль) и оксида платины(IV) (0,098 г, 0,432 ммоль) в MeOH (10 мл) гидрировали при 1 атм водорода в течение 2 ч. Платину отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Получали 5-хлор-4,4-дифтор-1,2-дигидроизохинолин-3(4H)-он (950 мг, 4,15 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.59-7.52 (m, 2H), 7.35 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 4.70 (t, $J=3.5$ Гц, 2H).

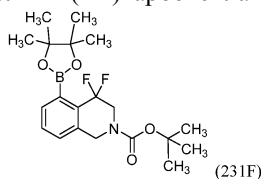
Промежуточное соединение 231E. трет-Бутил-5-хлор-4,4-дифтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат



К раствору 5-хлор-4,4-дифтор-1,2-дигидроизохинолин-3(4H)-она (950 мг, 4,37 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли 1,0 М комплекс борана и тетрагидрофурана в THF (24,01 мл, 24,01 ммоль), смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и смесь гасили раствором 1,0 М водной HCl (17,46 мл, 17,46 ммоль). Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали. Смесь промывали этиловым эфиром (2×80 мл). Добавляли раствор водного 10 н NaOH до значения pH 10 и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 5-хлор-4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

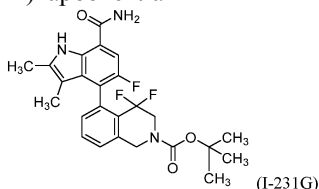
К раствору 5-хлор-4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в THF (15 мл) добавляли BOC_2O (1,014 мл, 4,37 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Смесь концентрировали. Неочищенный продукт подвергали методу ISCO флеш-хроматографии (силикагель/гексан-EtOAc, градиент 100:0-0:100). Получали трет-бутил-5-хлор-4,4-дифтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат (960 мг, 3,00 ммоль, выход 68,8%) в виде прозрачного смолистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.36 (d, $J=12.8$ Гц, 2H), 7.17-7.07 (m, 1H), 4.68 (br. s., 2H), 4.06 (t, $J=12.0$ Гц, 2H), 1.51 (s, 9H).

Промежуточное соединение 231F. трет-Бутил-4,4-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат



Смесь бис-(пинаколато)диборона (881 мг, 3,47 ммоль), трет-бутил-5-хлор-4,4-дифтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата (527 мг, 1,735 ммоль), ацетата калия (511 мг, 5,21 ммоль) и 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (56,5 мг, 0,087 ммоль) в диоксане (6,0 мл) в атмосфере азота перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали раствором водного насыщенного бикарбоната натрия (15 мл). Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали методу ISCO флеш-хроматографии (силикагель/гексан-EtOAc, градиент 100:0-70:30). Получали трет-бутил-4,4-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат (160 мг, 0,385 ммоль, выход 22,16%) в виде светло-коричневого смолистого вещества.

Промежуточное соединение 231G. трет-Бутил-5-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-4,4-дифтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат



Смесь трет-бутил-4,4-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата (160 мг, 0,405 ммоль), 4-бром-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида (115 мг, 0,405 ммоль), 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (13,19 мг, 0,020 ммоль) и трехосновного фосфата калия (258 мг, 1,214 ммоль) в THF (3,0 мл) и воде (1,500 мл) перемешивали при 50°C в закупоренном сосуде в атмосфере азота в течение 4 ч. EtOAc (5,0 мл) добавляли для экстракции продукта. Слой EtOAc сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали методу ISCO флеш-хроматографии (силикагель/гексан-10% MeOH/EtOAc, градиент 100:0-50:50). Получали трет-бутил-5-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-4,4-дифтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат (125 мг, 0,238 ммоль, выход 58,7%) в виде светло-коричневой пены. Масс-спектр m/z 474 (M+H)⁺.

Примеры 231 и 232.

Смесь трет-бутил-5-(7-карбамоил-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-4-ил)-4,4-дифтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата (125 мг, 0,264 ммоль) в DCM (1,0 мл) и TFA (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь затем концентрировали с получением 4-(4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида.

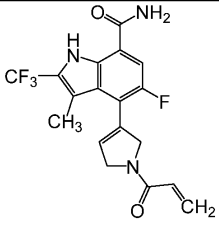
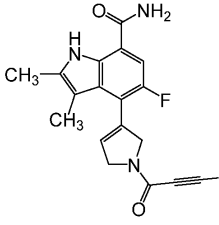
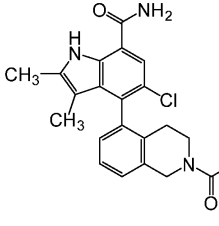
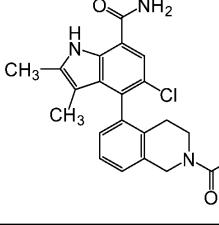
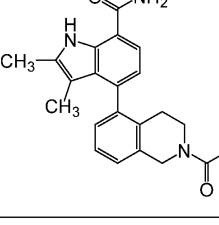
К раствору 4-(4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида и TEA (0,110 мл, 0,792 ммоль) в DCM (3,0 мл) при 0°C добавляли раствор акрилоилхлорида (23,89 мг, 0,264 ммоль) в DCM (0,30 мл), смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Смесь разбавляли DCM (5 мл) и промывали раствором водного насыщенного бикарбоната натрия (5 мл). Слой DCM сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали методу ISCO флеш-хроматографии (силикагель/гексан-10% MeOH/EtOAc, градиент 100:0-0:100). Получали 4-(2-акрилоил-4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид (76 мг, 0,169 ммоль, выход 64,0%) в виде светло-коричневого смолистого вещества.

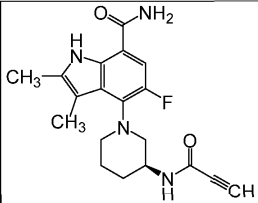
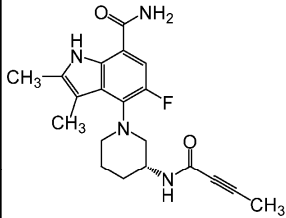
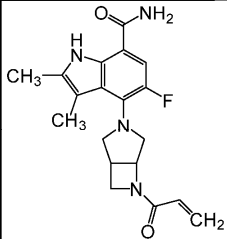
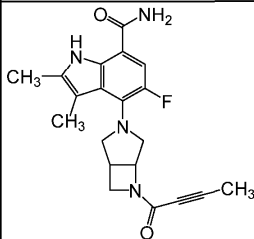
4-(2-Акрилоил-4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид отделяли методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (CHIRALCEL® OJ (3×25 см, 5 мкм); подвижная фаза: 20% MeOH в CO₂ при 120 мл/мин; 100 бар, 30°C; подготовка проб: 76 мг в 7 мл MeOH. Из фракций первого пика, элюируемого из колонки, получали один энантиомер 4-(2-акрилоил-4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида [промежуточное соединение 1] в виде белого порошка (33 мг). Из фракций второго пика, элюируемого из колонки, получали другой энантиомер 4-(2-акрилоил-4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамида в виде белого порошка (30 мг).

Дополнительные примеры, которые получали процедурами, описанными выше или подобными процедурами, известными специалисту настоящей области техники, с применением соответствующих исходных веществ, показаны в табл. 10.

Таблица 10

№ примера	Структура	Название	Исходное вещество	Масс-спектр
233		4-(1-акрилоил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксами́д	108	m/z 342 (M+H) ⁺
234		4-(1-акрилоил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксами́д	2	m/z 328 (M+H) ⁺
235		4-(1-акрилоил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксами́д	2	m/z 328 (M+H) ⁺
236		4-(1-акрилоил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксами́д	2	m/z 342 (M+H) ⁺

237		4-(1-(2-акрилоил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1Н-индол-7-карбоксамид	91	m/z 382 (M+H) ⁺
238		4-(1-(бут-2-иноил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид	2	m/z 340 (M+H) ⁺
239		4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-хлор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид, рацемат	3	m/z 408, 410 (M+H) ⁺
240		4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-хлор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид, атропоизомер А	3	m/z 408, 410 (M+H) ⁺
241		4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид	1	m/z 374 (M+H) ⁺

242		(S)-5-фтор-2,3-диметил-4-(3-пропиоламидопиперидин-1-ил)-1H-индол-7-карбоксамид	16	m/z 357 (M+H) ⁺
243		(R)-4-(3-(бут-2-инамидо)пиперидин-1-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид	12	m/z 371 (M+H) ⁺
244		4-(6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид	12	m/z 357 (M+H) ⁺
245		4-(6-(бут-2-иноил)-3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид	12	m/z 369 (M+H) ⁺

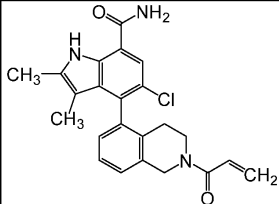
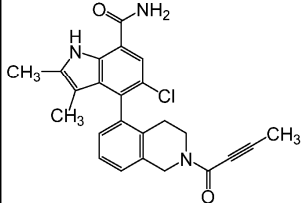
246		4-(7-акрилоил-2,7-дифтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид	107	m/z 385 (M+H) ⁺
247		4-(7-(бут-2-иноил)-2,7-дифтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид	107	m/z 397 (M+H) ⁺
248		5-фтор-2,3-диметил-4-(2-винилпиридин-3-ил)-1H-индол-7-карбоксамид	2	m/z 310 (M+H) ⁺
249		5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-4-((6-винилпиридин-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамид	91	m/z 378 (M+H) ⁺
250		4-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоксамид	91	m/z 384 (M+H) ⁺

251		4-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид	2	m/z 330 (M+H) ⁺
252		4-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид	2	m/z 330 (M+H) ⁺
253		5-фтор-2,3-диметил-4-(3-винил-5,6-дигидроизохинолин-8-ил)-1Н-индол-7-карбоксамид	2	m/z 362 (M+H) ⁺
254		4-(1-(бут-2-иноил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1Н-индол-7-карбоксамид	109	m/z 394 (M+H) ⁺
255		4-(1-акрилоилоктагидро-6Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1Н-индол-7-карбоксамид	109	m/z 439 (M+H) ⁺
256		4-(1-(бут-2-иноил)октагидро-6Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1Н-индол-7-карбоксамид	109	m/z 451 (M+H) ⁺

Дополнительные примеры, которые получали процедурами, описанными выше или подобными процедурами, известными специалисту настоящей области техники, с применением соответствующих исходных веществ, показаны в табл. 11.

Таблица 11

№ примера	Структура	Название	Масс-спектр
257		4-((1-(4-(2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид)-5-фтор-2,3-илиден)метил)-1Н-индол-7-карбоксамид	m/z 356 (M+H) ⁺
258		4-((1-(4-(2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид)-5-фтор-2,3-ил)метил)-1Н-индол-7-карбоксамид	m/z 358 (M+H) ⁺
259		4-((1-(4-(2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид)-5-фтор-2,3-ил)метил)-1Н-индол-7-карбоксамид	m/z 344 (M+H) ⁺
260		4-((1-(4-(2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид)-5-фтор-2,3-ил)метил)-1Н-индол-7-карбоксамид	m/z 370 (M+H) ⁺
261		4-((1-(4-(2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид)-5-фтор-2,3-илиден)метил)-1Н-индол-7-карбоксамид	m/z 368 (M+H) ⁺
262		4-((1-(4-(2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид)-5-фтор-2,3-ил)метил)-1Н-индол-7-карбоксамид	m/z 356 (M+H) ⁺
263		5-фтор-4-(3-фтор-2-винилпиридин-4-ил)-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид	m/z 328 (M+H) ⁺

264		4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-хлор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид, атропоизомер В	m/z 408 (M+H) ⁺
265		4-(2-(бут-2-иноил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-хлор-2,3-диметил-1Н-индол-7-карбоксамид	m/z 420 (M+H) ⁺

Биологические анализы.

Фармакологические свойства соединений в соответствии с настоящим изобретением могут быть подтверждены рядом биологических анализов. Типичные биологические анализы, которые следуют далее, выполняли с соединениями в соответствии с настоящим изобретением.

Анализ человеческого рекомбинантного фермента Btk.

В V-образные 384-луночные планшеты добавляли тестируемые соединения, человеческую рекомбинантную Btk (1 нМ, Invitrogen Corporation), меченный флуоресцеином пептид (1,5 мкМ), АТФ (20 мкМ) и аналитический буфер (20 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 0,015% поверхностно-активного вещества Brij 35 и 4 мМ DTT в 1,6% DMSO) при конечном объеме 30 мкл. После инкубации при комнатной температуре в течение 60 мин реакцию останавливали путем добавления 45 мкл 35 мМ EDTA в каждый образец. Реакционную смесь анализировали на Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) с помощью электрофоретического разделения флуоресцентного субстрата и фосфорилированного продукта. Данные ингибирования вычисляли путем сравнения с контрольными реакциями без фермента (для 100% ингибирования) и контролями без ингибитора (для 0% ингибирования). Строили кривые ответа на дозу для определения концентрации, необходимой для ингибирования на 50% активности Btk (IC₅₀). Соединения растворяли при 10 мМ в DMSO и оценивали при одиннадцати концентрациях.

Анализ Ramos с помощью FLIPR.

В-клетки Ramos RA1 (ATCC CRL-1596) при плотности 2×10⁶ клеток/мл в RPMI без фенолового красного (Invitrogen 11835-030) и 50 мМ HEPES (Invitrogen 15630-130), содержащий 0,1% BSA (Sigma A8577), добавляли в половину объема кальциевого загрузочного буфера (набор BD Bulk для анализов чувствительности к пробенециду, № 640177) и инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 1 ч. Загруженные красителем клетки осаждали центрифугированием (Beckmann GS-CKR, 1200 оборотов в минуту, комнатная температура, 5 мин) и ресуспендировали при комнатной температуре в RPMI без фенолового красного с 50 мМ HEPES и 10% FBS до плотности 1×10⁶ клеток/мл. Аликвоты по 150 мкл (150000 клеток/луночка) высевали в 96-луночные покрытые поли-D-лизином аналитические планшеты (BD 35 4640) и недолго центрифугировали (Beckmann GS-CKR, 800 об/мин, 5 мин, без торможения). Затем 50 мкл разбавлений соединения в 0,4% DMSO/RPMI без фенолового красного +50 мМ HEPES +10% FBS добавляли в лунки и планшет инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 1 ч. Аналитический планшет недолго центрифугировали, как описано выше, перед измерением уровней кальция. С использованием FLIPR₁ (Molecular Devices) клетки стимулировали путем добавления антитела козы против человеческого IgM (Invitrogen AHI0601) до 2,5 мкг/мл. Изменения внутриклеточных концентраций кальция измеряли в течение 180 с и процентное ингибирование определяли относительно пиковых уровней кальция, наблюдаемых при наличии только стимуляции.

В табл. 12 ниже приводятся значения IC₅₀ для Btk и Ramos для следующих примеров в соответствии с настоящим изобретением, измеряемые в анализе человеческого рекомбинантного фермента Btk и в анализе Ramos с помощью FLIPR. Соединения в соответствии с настоящим изобретением, как иллюстрируется следующими примерами, демонстрировали значения IC₅₀ для Btk менее 700 нМ.

Таблица 12

Пример	Значение IC ₅₀ для Btk (нМ)	Значение IC ₅₀ для Ramos (нМ)
1	1,2	15
2	0,60	51

034931

3	0,49	91
4	0,080	6,4
5	0,38	9,2
6	13	1300
7	0,31	34
8	15	9200
9	63	5300
10	120	6600
11	60	7600
12	510	11000
13	74	990
14	110	1300
15	52	850
16	0,98	38
17	36	1000
18	16	750
19	130	5600
20	0,59	61
21	66	1000
22	0,21	16
23	0,11	26
24	0,14	11
25	0,070	63
26	0,50	35
27	0,33	39
28	0,25	63
29	0,23	170
30	1,7	290
31	0,30	16
32	0,42	81
33	0,12	98
34	0,14	23
35	17	380
36	49	4100
37	87	4300
38	0,66	42
39	16	30
40	0,25	66
41	5,0	580
42	2,2	480

43	1,7	24
44	640	> 300
45	1,1	57
46	3,3	450
47	29	500
48	14	910
49	12	890
50	15	450
51	48	860
52	400	-
53	310	-
54	220	-
55	250	-
56	390	-
57	300	-
58	170	-
59	92	> 2000
60	81	> 2000
61	120	> 2000
62	130	> 2000
63	34	(35% при 2000)
64	150	> 2000
65	160	> 2000
66	100	(26% при 2000)
67	13	250
68	15	410
69	550	-
70	11	> 300
71	74	900
72	19	1500
73	92	1200
74	38	> 2000
75	260	> 2000
76	29	(22% при 2000)
77	0,38	24
78	1,8	81
79	3,3	43
80	1,1	54
81	20	310
82	4,2	270

83	3,3	100
84	53	320
85	9,9	360
86	4,6	13
87	8,4	> 300
88	3,3	5,2
89	1,0	29
90	12	130
91	59	> 300
92	1,7	22
93	3,5	20
94	1,2	46
95	0,13	23
96	1,0	20
97	0,12	77
98	1,6	220
99	0,19	22
100	1,0	120
101	13	> 300
102	0,17	14
103	2,4	9,4
104	33	(32% при 300)
105	0,64	26
106	29	> 300
107	260	> 300
108	3,1	160
109	0,95	63
110	0,39	3,9
111	8,8	(48% при 300)
112	1,1	24
113	1,1	17
114	0,85	16
115	0,14	5,4
116	0,52	40
117	1,4	26
118	5,6	70
119	6,5	7,2
120	4,5	36
121	60	(33% при 300)
122	84	> 300

123	0,09	8,0
124	92	(30% при 300)
125	0,14	9,8
126	0,06	2,8
127	0,17	24
128	0,06	10
129	14	(32% при 300)
130	0,21	25
131	0,47	73
132	0,15	28
133	71	> 300
134	150	> 300
135	0,30	27
136	0,050	5,8
137	46	> 300
138	0,93	65
139	1,2	30
140	3,5	170
141	0,72	18
142	2,7	-
143	1,2	28
144	1,0	22
145	0,29	8,2
146	0,20	5,0
147	3,0	46
148	22	(24% при 300)
149	60	(35% при 300)
150	11	63
151	560	> 300
152	76	(21% при 300)
153	5,0	230
154	0,10	4,7
155	0,15	0,20
156	3,1	3,1
157	620	-
158	49	-
159	0,09	3,7
160	0,10	13
161	3,3	-
162	280	> 300

163	720	> 300
164	2,6	25% при 300
165	0,17	90
166	8,8	> 300
167	0,37	58
168	0,04	3,3
169	61	> 300
170	0,080	6,1
171	2,2	150
172	0,74	17
173	0,66	130
174	0,09	74
175	110	> 300
176	15	> 300
177	2,8	> 300
178	1,9	290
179	92	> 300
180	20	13% при 300
181	0,40	51
182	2,9	> 300
183	0,29	26
184	3,5	110
185	0,13	12
186	0,80	20
187	40	> 300
188	0,60	5,1
189	0,16	21
190	38	> 300
191	0,13	12
192	2,8	(23% при 300)
193	0,14	17
194	0,23	35
195	0,12	15
196	2,7	-
197	0,54	36
198	150	-
199	0,24	-
200	0,27	34
201	260	(22% при 300)
202	120	> 300

034931

203	31	-
204	0,33	-
205	16	> 300
206	0,040	57
207	0,094	-
208	0,32	6,5
209	0,24	73
210	6,4	> 300
211	0,20	41
212	0,50	40
213	0,29	51
214	29	> 300
215	0,76	55
216	0,20	1,9
217	0,19	11
218	5,8	(40% при 300)
219	0,052	4,8
220	39	(28% при 300)
221	11	> 300
222	2,6	> 300
223	0,11	11
224	0,2	нет данных
225	0,6	53
226	0,4	84
227	0,3	34
228	1181,4	нет данных
229	0,9	нет данных
230	51,4	нет данных
231	3,4	78
232	0,1	1
233	0,1	4
234	0,2	18
235	0,3	14
236	0,3	45% при 0,3 мкМ
237	0,9	81
238	3,5	0
239	0,5	44
240	0,2	6
241	0,6	нет данных
242	0,1	нет данных

243	0,2	4
244	0,3	нет данных
245	0,7	37
246	0,4	нет данных
247	0,3	нет данных
248	3,6	нет данных
249	5,2	нет данных
250	8,5	нет данных
251	2,0	нет данных
252	2,7	нет данных
253	2,7	277
254	35,6	нет данных
255	не завершено	нет данных
256	не завершено	нет данных
257	0,4	нет данных
258	5,6	нет данных
259	2,3	40% Ramos при 0,3 мкМ
260	233,0	нет данных
261	46,9	нет данных
262	14,2	нет данных
263	146,0	нет данных
264	43,2	нет данных

Соединения в соответствии с настоящим изобретением обладают активностью в качестве ингибиторов Btk и поэтому могут быть использованы в лечении заболеваний, ассоциированных с активностью Btk.

Индукцированный коллагеном артрит у мышей.

Самцов мышей DBA/1 (возрастом 8-10 недель; Harlan) иммунизировали подкожно в основании хвоста в день 0, а затем в день 21 с помощью 200 мкг бычьего коллагена II типа, смешанного с ресуспендированной Sigma Adjuvant System (SAS; Sigma-Aldrich). Сразу же начинали ежедневное пероральное (PO) введение дозы соединения из примера 223 или метотрексата (1 мг/кг) в PEG400:вода (80:20) и продолжали до конца исследования (38 суток).

После бустерной иммунизации мышей контролировали три раза в неделю на предмет развития и тяжести воспаления лапы. Каждую лапу визуально оценивали по следующей схеме: +0=нормальная; +1=один (или несколько) сустав на пальцах воспален; +2=слабое-умеренное воспаление подошвенной поверхности лапы, а толщина лапы немного увеличена; +3=умеренное-тяжелое воспаление подошвенной поверхности лапы, а толщина лапы существенно увеличена; +4=анкилоз голеностопного сустава (существенно снижена подвижность сустава при сгибании/разгибании). Клинические показатели лапы для всех четырех лап суммировали для каждой мыши и вычисляли среднее для каждой получавшей обработку группы.

Результаты.

Обработка с помощью соединения из примера 223 обеспечивала зависимое от дозы ингибирование клинически выраженного заболевания с 21, 83 и 93% ингибированием средних клинических показателей в конце исследования при дозах 0,1, 0,5 и 2,5 мг/кг перорально QD соответственно. Напротив, обработка с помощью метотрексата при 1 мг/кг, стандарта медицинской помощи при ревматоидном артрите, демонстрировала только 58% ингибирование клинических показателей.

Мыши NZB/W Lupus-Prone.

Самки мышей NZB/WF1 возрастом 24 недели, которым вводили дозы с помощью перорального зонда, один раз в сутки, в течение 16 недель, были разделены на следующие получавшие обработку группы: соединение из примера 223 при 0,2, 0,5 и 1,5 мг/кг в среде (80:20 PEG400:вода), только среда или преднизолон при 10 мг/кг. Протеинурию измеряли с помощью колориметрического анализа для альбумина (Siemens Albusix Reagent Strips for Urinalysis).

В конце исследования собирали почки в 10% нейтральном буферном формалине для гистологического оценивания. Фиксированные ткани почек обрабатывали по стандартной методике и заливали парафином. Срезы почек окрашивали йодной кислотой Schiff и гематоксилином (PASH), а также гематоксилином и эозином (H&E) для оценивания тяжести нефрита. В группе, получавшей обработку в слепом режиме, оценивали тяжесть нефрита с использованием следующих критериев. Для гломерулярного повреждения: 1 - утолщение мезангиального матрикса и/или пролиферация мезангиальных клеток; 2 - образование полумесяцев - клеточные отложения/цилиндры в боуеновой капсуле; 3 - клеточный ин-

фильтрат - состоит из мононуклеарных клеток в почечных клубочках; 4 - фиброз боуеновой капсулы. Для канальцевого повреждения: 1 - инфильтрация мононуклеарных клеток; 2 - тяжесть повреждения канальцевых эпителиальных клеток; 3 - белковые цилиндры. Для тубулоинтерстициального повреждения: 1 - фиброз; 2 - инфильтрат мононуклеарных клеток. Каждую подкатегорию оценивали баллом от 0 до 4. Общий балл для каждой мыши равнялся сумме более 9 подкатегорий.

Результаты.

Обработка с помощью соединения из примера 223 демонстрировала зависимое от дозы ингибирование тяжелой протеинурии, меры лежащего в основе нефрита, в конце исследования, при этом 42%, 17 и 8% мышей демонстрировали тяжелую протеинурию (≥ 300 мг/дл) при дозах 0,2, 0,5 и 1,5 мг/кг соответственно. Для сравнения, тяжелую протеинурию демонстрировали 75% получавших среду контрольных животных. Гистологическое оценивание почек получавших среду контрольных мышей показывало запущенный нефрит с мезангиальной гипертрофией клубочка, выраженные клеточные цилиндры/полумесяцы и фиброз капсул. Канальцевые эпителиальные клетки зачастую повреждались, и белковые цилиндры были многочисленными. Кроме того, наблюдали выраженный инфильтрат мононуклеарных клеток, присутствующий в интерстициальной ткани во многих исследуемых почках. Результаты данного исследования показывают, что общие баллы гистологической тяжести нефрита для трех групп мышей, обрабатываемых с помощью 0,2, 0,5 и 1,5 мг/кг соединения из примера 223, составляли 6,4, 7,5 и 5,0 соответственно. Для сравнения, группы мышей, обрабатываемых либо преднизолоном, либо только средой, характеризовались общими баллами гистологической тяжести нефрита 7,8 и 21,0 соответственно. В итоге, результаты данного исследования указывают на то, что лечение соединением из примера 223 при всех дозах обеспечивало защиту от тубулоинтерстициального и гломерулярного нефрита, а также воспалительной инфильтрации.

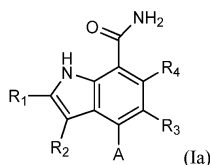
Таблица 13

Эффект соединения из примера 223 на нефрит у мышей NZB/W Lupus-Prone

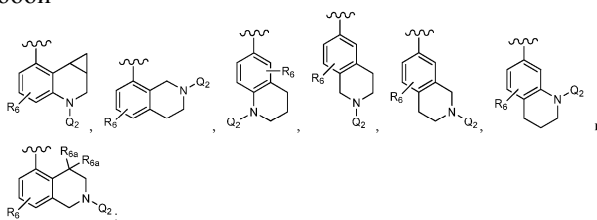
Обработка	Балл тяжести гломерулярного нефрита (среднее по группе)	Балл тяжести тубулоинтерстициального нефрита (среднее по группе)	Общий балл гистологической тяжести нефрита (среднее по группе)
Отсутствует (среда)	9,0	12,0	21,0
0,2 мг/кг соединения из примера 223	2,4	4,0	6,4
0,5 мг/кг соединения из примера 223	3,7	3,8	7,5
1,5 мг/кг соединения из примера 223	2,2	2,8	5,0
10 мг/кг преднизолона	4,5	3,3	7,8

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ia)



или его фармацевтически приемлемая соль,
где А представляет собой



R₁ представляет собой H, -CH₃, -CF₃ или фенил, возможно замещенный одним R₁₂;

R₂ представляет собой H, -CH₃, циклопропил или фенил, возможно замещенный одним R₁₂, при условии, что только один из R₁ и R₂ представляет собой фенил, возможно замещенный одним R₁₂, и допол-

нительно при условии, что по меньшей мере один из R_1 и R_2 представляет собой $-CH_3$;

R_3 представляет собой F или Cl;

R_4 представляет собой H, F, $-OH$, $-O(C_{1-2}алкил)$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-O(CH_2)(фенил)$, $-O(CH_2)(метоксифенил)$ или $-OCH_2CH_2(морфолинил)$;

R_6 представляет собой H или F;

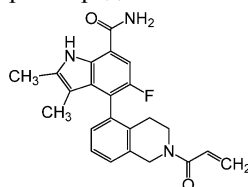
R_{6a} независимо представляет собой H или F;

Q_2 представляет собой $-CN$, $-C(O)CH=CH_2$, $-S(O)_2CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CH$, $-C(O)C\equiv CCH_3$, $-C(O)C\equiv CCH_2CH_3$, $-C(O)C\equiv CCH_2CH_2CH_3$, $-C(O)C=C(CH_3)_2OH$, $-C(O)C=CSi(CH_3)_3$, $-C(O)C\equiv C(циклопропил)$ или $-C(O)C\equiv C(фенил)$;

R_{12} представляет собой F, Cl, $-CN$, $-CF_3$ или $C_{1-3}алкокси$.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_3 представляет собой F.

3. Соединение по п.1, структура которого представляет собой



4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбирают из (RS)-4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксиамида (95); 4-(1-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксиамида (97); 4-(1-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксиамида (99); 4-(2-(бут-2-иноил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксиамида (129); 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксиамида (131); 4-(2-(бут-2-иноил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксиамида (134); 4-(2-циано-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксиамида (152); 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксиамида, простые энантиомеры (153 и 154); 4-(2-циано-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксиамида, простые энантиомеры (157 и 158); цис-4-(3-акрилоил-1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с]хинолин-7-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксиамида, простые диастереомеры (161-164); 4-(2-акрилоил-4-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксиамида, простые диастереомеры (169-172); (RS)-4-(2-акрилоил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксиамида (189); 4-(2-акрилоил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксиамида, простые энантиомеры (190 и 191); 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксиамида (192); (RS)-4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоксиамида (197); 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-7-карбоксиамида, простые энантиомеры (198 и 199); 4-(2-(бут-2-иноил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксиамида (203); (RS)-4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксиамида (204); 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)-5-фтор-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксиамида, простые энантиомеры (205 и 206); (RS)-4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-2-метил-1H-индол-7-карбоксиамида (212); 4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-2-метил-1H-индол-7-карбоксиамида, простые энантиомеры (213 и 214); (RS)-4-(2-акрилоил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-фтор-2-(4-фторфенил)-3-метил-1H-индол-7-карбоксиамида (215).

5. Фармацевтическая композиция для лечения аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания, содержащая соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

6. Применение соединения по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания.

7. Применение соединения по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли в терапии для лечения аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания.

8. Применение по п.7, при этом указанное аутоиммунное заболевание или хроническое воспалительное заболевание выбрано из системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита, множественного склероза (MS) и синдрома Шегрена.

