

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091293 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.11.23

(22) Дата подачи заявки  
2017.11.24

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
A61P 19/10 (2006.01)  
A61K 31/444 (2006.01)

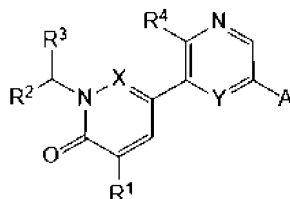
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ALK-2

(86) PCT/IB2017/057389  
(87) WO 2019/102256 2019.05.31  
(71) Заявитель:  
НОВАРТИС АГ (СН)

(72) Изобретатель:  
Ариста Лука, Шамуан Сильви,  
Д'Алессандро Пьер Лука (СН),  
Линдваль Мика (US), Лизос  
Димитриос, Штифль Николаус  
Йоханнес, Тейшейра-Фушар Сильви,  
Ульрих Томас (СН), Вайлер Свен  
(DE)

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

(57) Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



(I),

способу получения соединений по настоящему изобретению и вариантам их терапевтического применения. В настоящем изобретении дополнительно представлена комбинация фармакологически активных средств и фармацевтическая композиция.

A1

202091293

202091293

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562861EA/022

### ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ALK-2

#### Предпосылки изобретения

ALK-2, также известный как рецептор активина A I типа (ACVR1) или как рецептор R1 (SKR1) серин-треониновых протеинкиназ, представляет собой протеинкиназу, которая у людей кодируется геном ACVR1.

ALK-2 представляет собой рецептор BMP I типа, который широко экспрессируется. Он содержит внеклеточный домен, связывающий лиганд, и регулируемый внутриклеточный серин/треонинкиназный домен, оба из которых необходимы для передачи сигнала.

Костные морфогенетические белки (BMP) представляют собой многофункциональные факторы роста, которые являются представителями суперсемейства трансформирующих факторов роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ). Передача сигнала BMP играет важную роль в развитии сердца, нервной системы и хрящей, а также при формировании костей в постнатальный период. BMP эктопически индуцируют формирование эндохондральных костей и играют крайне важную роль в морфогенезе скелета и суставов (Urist, *Science* 110:893-899 (1965); Olsen *et al*, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 16:191-220 (2000); Kronenberg, *Nature* 423:332-336 (2003); Thomas *et al*, *Nat. Genet.* 12:315-317 (1996); Thomas *et al*, *Nat. Genet.* 17:58-64 (1997); Polinkowsky *et al*, *Nat. Genet.* 17:18-19 (1997); Storm *et al.*, *Nature* 368:639-643 (1994) и Wozney, *Prog. Growth Factor Res.* 1:267-280 (1989)).

Передача сигнала BMP регулируется на множестве уровней, в том числе посредством внеклеточных антагонистов, таких как ноггин (Massague, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 1:169-178 (2000)). Было выдвинуто предположение, что несвоевременная или нежелательная активация путей передачи сигнала, существенно важных для нормального развития, может стимулировать патологические процессы, такие как спондилоартропатии. Также описаны эффекты передачи сигнала BMP в отношении инициирования и прогрессирования артрита посредством генетического переноса ноггина (Lories *et al*, *J. Clin. Invest.*, 115, 1571 -1579 (2005)). Физиологические роли передачи сигнала BMP и рецептором BMP при нормальном формировании костей, в том числе развитии скелета и конечностей, были изучены и рассмотрены в Zhao, *Genetics* 35:43-56 (2003).

Эксперименты с антагонистами BMP демонстрируют, что регуляция сигнальных белков BMP является основным фактором при формировании *in vivo* костей (Devlin *et al.*, *Endocrinology* 144:1972-1978 (2003) и Wu *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 112: 924 (2003)).

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (FOP) представляет собой редкое и приводящее к инвалидности генетическое нарушение, характеризующееся врожденными пороками развития больших пальцев стоп и прогрессирующей гетеротопической эндохондральной оссификацией в прогнозируемых анатомических

участках. Эктопическая экспрессия BMP4 была выявлена у пациентов, имеющих FOP (Gannon et al., Hum. Pathol. 28:339-343 (1997) и Xu *et al*, Clin. Genet. 58:291-298 (2000)). Было показано, что пациенты, имеющие FOP, характеризовались активирующими мутациями в ALK-2 (Shore *et al.*, Nat. Genet., 38(5):525-7 (2006)).

Было установлено, что избыточная передача сигнала BMP приводит к ряду состояний, описанных выше. В WO2008033408 и WO2009114180 описаны ингибиторы пути передачи сигнала BMP. Тем не менее, все еще существует постоянная потребность выявления альтернативных путей, с помощью которых передачу сигнала BMP можно регулировать.

Такая потребность может быть удовлетворена путем разработки селективных ингибиторов ALK-2.

Специфические антитела к ALK-2 описаны, например, в WO1994011502 и WO2008030611. Остеогенные белки, которые связываются с ALK-2, описаны в WO2012023113 и WO2012077031.

В WO2007123896 описан способ лечения патологии, ассоциированной с гетеротопической оссификацией, посредством введения siRNA, специфичной в отношении нуклеиновой кислоты, кодирующей мутантный ALK-2.

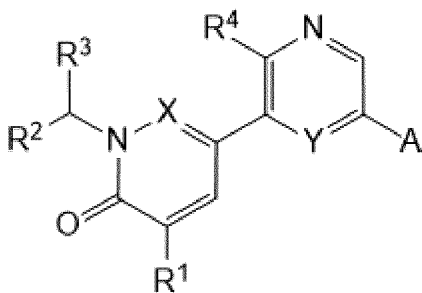
#### **Краткое описание изобретения**

Существует постоянная потребность в разработке новых ингибиторов ALK-2, которые являются хорошими кандидатными лекарственными средствами. Для таких кандидатов могут быть найдены варианты применения *inter alia* в лечении прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии (FOP), ненаследственной гетеротопической оссификации (HO), анемии, обусловленной хроническим заболеванием (ACD), остеопороза или легочной артериальной гипертензии.

В настоящем изобретении представлены соединения, их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции на их основе и их комбинации, которые представляют собой ингибиторы ALK-2. В настоящем изобретении дополнительно представлены способы лечения, предупреждения или снижения тяжести прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии (FOP), ненаследственной гетеротопической оссификации (HO) и анемии, обусловленной хроническим заболеванием (ACD), остеопороза или легочной артериальной гипертензии, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора ALK-2.

В данном документе описаны различные варианты осуществления настоящего изобретения.

В определенных аспектах в данном документе представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



(I).

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, соответствующего определению формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1), или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлена комбинация, в частности фармацевтическая комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, соответствующего определению формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1), или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько терапевтически активных средств.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу подавления активности рецептора ALK-2 у субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения или заболевания, выбранного из анемии, обусловленной хроническим заболеванием, гетеротопической оссификации, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

#### **Краткое описание графических материалов**

На фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллического моногидрата 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она.

На фиг. 2 показан термогравиметрический анализ (TGA) кристаллического моногидрата 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она.

На фиг. 3 показана дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) кристаллического моногидрата 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она.

На фиг. 4 показано влияние 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она на концентрацию гепсидина в сыворотке крови у крыс.

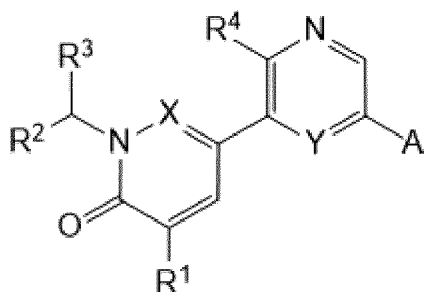
На фиг. 5 и 6 показано влияние 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она на анемию, индуцированную воспалением, у мышей.

На фиг. 7 показано влияние 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она на объем гетеротопической костной ткани у крыс.

На фиг. 8 показано влияние 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она (называемого "соединение") на объем гетеротопической костной ткани у трансгенных по ALK-2 мышей.

### Подробное описание изобретения

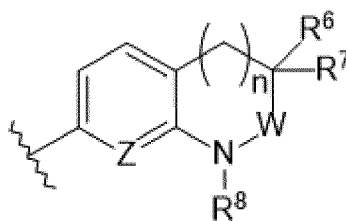
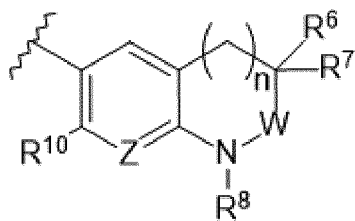
В частности, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,



(I),

где

A представляет собой



или

;

R<sup>1</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкокси;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляют собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, которое может содержать один гетероатом;

X представляет собой N или -CH;

R<sup>4</sup> представляет собой водород или амино;

Y представляет собой N или -CR<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой водород или фтор;

Z представляет собой N или -CR<sup>9</sup>;

n равняется 0, 1 или 2;

W представляет собой  $-C(=O)-$  или  $-S(O)_2-$ ;

$R^6$  и  $R^7$  независимо представляют собой водород, фтор или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^8$  представляет собой водород,  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил- $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил, гидрокси- $C_{1-6}$ алкил;

$R^9$  представляет собой водород, галоген или  $C_{1-4}$ алкил; и

$R^{10}$  представляет собой водород или галоген.

Если не указано иное, термин "соединения согласно настоящему изобретению" или "соединения согласно данному изобретению" относится к соединениям формулы (I), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1) и их фармацевтически приемлемым солям, а также ко всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам и меченым изотопом соединениям (включая замещения дейтерием), а также изначально образованным фрагментам.

Используемый в данном документе термин " $C_{1-8}$ алкил" относится к радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей, содержащему от одного до восьми атомов углерода и который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Термин " $C_{1-6}$ алкил" следует истолковывать соответствующим образом. Примеры  $C_{1-6}$ алкила включают без ограничения метил, этил, *n*-пропил, 1-метилэтил (изопропил), *n*-бутил, *n*-пентил и 1,1-диметилэтил (*трет*-бутил).

Используемый в данном документе термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной групп, где алкильная группа может представлять собой " $C_{1-6}$ алкил", определенный выше. Примеры алкилена включают без ограничения этилен и пропилен.

Используемый в данном документе термин "гидрокси- $C_{1-6}$ алкил" относится к радикалу формулы  $-R_a-OH$ , где  $R_a$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, определенный выше.

Используемый в данном документе термин " $C_{3-6}$ циклоалкил" относится к насыщенным моноциклическим углеводородным группам из 3-6 атомов углерода. Примеры  $C_{3-6}$ циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Используемый в данном документе термин " $C_{1-6}$ алкокси" относится к радикалу формулы  $-OR_a$ , где  $R_a$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкильный радикал, в целом определенный выше. Примеры  $C_{1-6}$ алкокси включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, пентокси и гексокси.

Используемый в данном документе термин " $C_{1-4}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил" относится к радикалу формулы  $-R_b-O-R_a$ , где  $R_a$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкильный радикал, и  $R_b$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкильный радикал, определенный выше. Атом кислорода может быть связан с любым атомом углерода в любом алкильном радикале. Примеры  $C_{1-4}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкила включают без ограничения метоксиметил, метоксиэтил, этоксиэтил, 1-этоксипропил и 2-метоксибутил.

Используемый в данном документе термин " $C_{3-6}$ циклоалкил- $C_{1-6}$ алкил" относится к устойчивому неароматическому моноциклическому углеводородному радикалу,

состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, содержащему от трех до шести атомов углерода, и который является насыщенным и присоединен к остальной части молекулы посредством  $C_{1-6}$ алкильного радикала, определенного выше. Примеры  $C_{3-6}$ циклоалкил- $C_{1-6}$ алкила включают без ограничения циклопропилметил, циклобутилэтил, циклопентилпропил.

"Галоген" или "галогено" относится к бром, хлору, фтору или йоду.

Используемый в данном документе термин "3-6-членное кольцо, которое может содержать один гетероатом" относится к 3-, 4-, 5- или 6-членному карбоциклу или 3-, 4-, 5- или 6-членному гетероциклу, содержащему один гетероатом, выбранный из N, O или S. Примеры 3-, 4-, 5- или 6-членного карбоцикла включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил. 3-, 4-, 5- или 6-членный гетероцикл включает без ограничения тетрагидропиран.

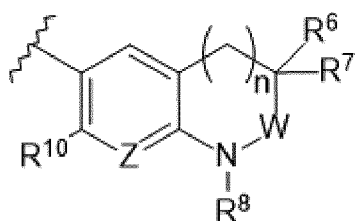
Используемый в данном документе термин "галоген- $C_{1-6}$ алкил" или "галогено- $C_{1-6}$ алкил" относится к  $C_{1-6}$ алкильному радикалу, определенному выше, замещенному одним или несколькими представляющими собой атом галогена радикалами, определенными выше. Примеры галоген- $C_{1-6}$ алкила включают без ограничения трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил, 3-бром-2-фторпропил и 1-бромметил-2-бромэтил.

Используемый в данном документе термин "ALK-2" относится к рецептору активина A I типа (ACVRI), также известному как ACVRLK2; SKR1; ACVR1A; рецептор активина I типа; активин-рецептор-подобная киназа 2; рецептор R1 серин/треониновых протеинкиназ; рецептор I типа суперсемейства TGF- $\beta$ ; ACTRI; TSRI; киназа 2, подобная рецептору активина A II типа; рецептор активина 1 типа; гидроксиалкилпротеинкиназа; ACTR-I; TSR-I.

В данном документе описаны различные варианты осуществления настоящего изобретения. Необходимо признать, что характеристики, описанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими описанными характеристиками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные выше. Конкретный вариант данного варианта осуществления представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где

A представляет собой



;

R<sup>1</sup> представляет собой водород;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой C<sub>1-6</sub>алкил;

X представляет собой -CH;

R<sup>4</sup> представляет собой водород;

Y представляет собой -CR<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой водород;

Z представляет собой -CR<sup>9</sup>;

n равняется 0;

W представляет собой -C(=O)-;

R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> представляют собой водород;

R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил-C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>9</sup> представляет собой водород; и

R<sup>10</sup> представляет собой водород.

Вариант осуществления 2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где группа А представляет собой 5-ил-индолин-2-оновую группу.

Вариант осуществления 3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где группа А представляет собой 6-ил-индолин-2-оновую группу.

Вариант осуществления 4. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где группа А представляет собой 5-ил-пирроло[2,3-b]пиридин-2(3H)-оновую группу.

Вариант осуществления 5. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где группа А представляет собой 6-ил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-оновую группу.

Вариант осуществления 6. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где группа А представляет собой 6-ил-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-оновую группу.

Вариант осуществления 7. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где группа А представляет собой 7-ил-4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-оновую группу.

Вариант осуществления 8. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой водород.

Вариант осуществления 9. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляют собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил, особенно каждый представляет собой водород.

Вариант осуществления 10. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> одновременно представляют собой метил.



Вариант осуществления 11. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное, циклобутильное, циклопентильное, циклогексильное или тетрагидропиранильное кольцо.

Вариант осуществления 12. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой водород.

Вариант осуществления 13. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -CH.

Вариант осуществления 14. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой N.

Вариант осуществления 15. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой -CH.

Вариант осуществления 16. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой -CF.

Вариант осуществления 17. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой N.

Вариант осуществления 18. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -CH.

Вариант осуществления 19. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой N.

Вариант осуществления 20. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равняется 0.

Вариант осуществления 21. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равняется 1.

Вариант осуществления 22. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равняется 2.

Вариант осуществления 23. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где W представляет собой -C(=O)-.

Вариант осуществления 24. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где W представляет собой -S(O)<sub>2</sub>-.

Вариант осуществления 25. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляют собой водород или фтор.

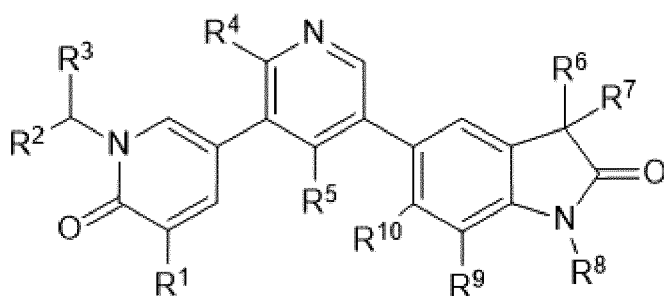
Вариант осуществления 26. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^8$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил.

Вариант осуществления 27. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^8$  представляет собой метил или, в частности, 2-метилпропил, циклобутилметил или 3-метоксипропил.

Вариант осуществления 28. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^9$  представляет собой водород.

Вариант осуществления 29. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  представляет собой водород.

Вариант осуществления 30. Соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль,

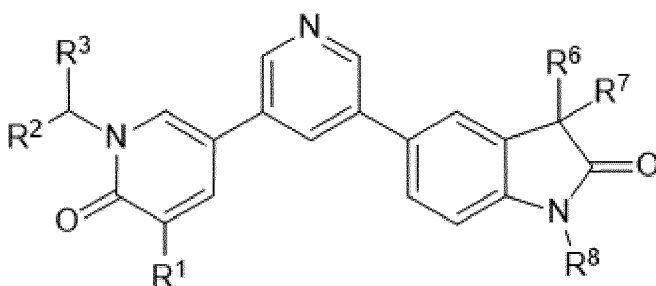


(Ia),

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления 8-12 и 25-29, и

$R^5$  представляет собой водород или фтор.

Вариант осуществления 31. Соединение формулы (Ia-1) или его фармацевтически приемлемая соль,



(Ia-1),

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантах осуществления 8 -11 и 25-27; в частности,  $R^1$  представляет собой водород;  $R^2$  представляет собой метил;  $R^3$  представляет собой метил;  $R^6$  представляет собой водород;  $R^7$  представляет собой водород; и  $R^8$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_3$ -циклоалкил- $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил, более конкретно 2-метилпропил (= изобутил), 3-метоксипропил или циклобутилметил.

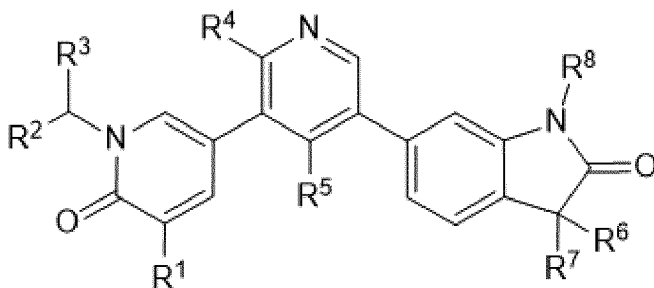
Вариант осуществления 32. Соединение формулы (Ia-1) в соответствии с вариантом осуществления 31 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой водород.

Вариант осуществления 33. Соединение формулы (Ia-1) в соответствии с вариантом осуществления 31 или 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-6}$ алкил.

Вариант осуществления 34. Соединение формулы (Ia-1) в соответствии с любым из вариантов осуществления 31-33 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  и  $R^7$  одновременно представляют собой водород.

Вариант осуществления 35. Соединение формулы (Ia-1) в соответствии с любым из вариантов осуществления 31-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^8$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ алкил.

Вариант осуществления 36. Соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль,

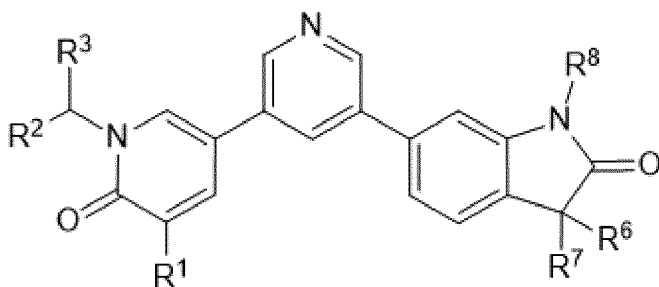


(Ib),

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления 8-12 и 25-29, и

$R^5$  представляет собой водород или фтор.

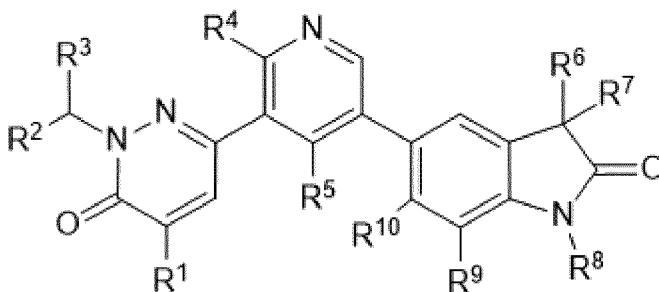
Вариант осуществления 37. Соединение формулы (Ib-1) или его фармацевтически приемлемая соль,



(Ib-1),

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления 8-11 и 25-27.

Вариант осуществления 38. Соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль,

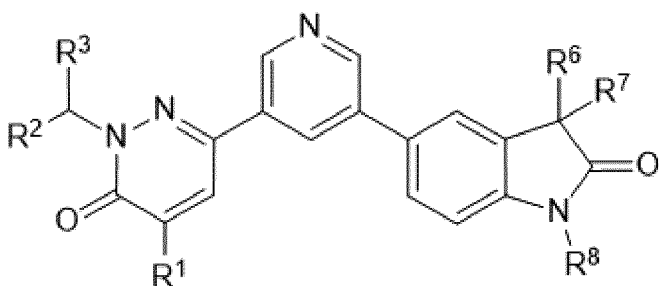


(Ic),

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления 8-12 и 25-29, и

R<sup>5</sup> представляет собой водород или фтор.

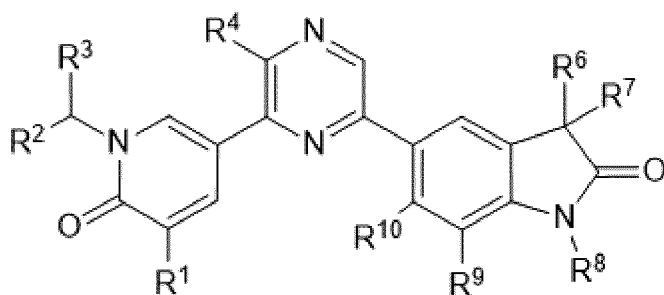
Вариант осуществления 39. Соединение формулы (Ic-1) или его фармацевтически приемлемая соль,



(Ic-1),

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления 8-11 и 25-27.

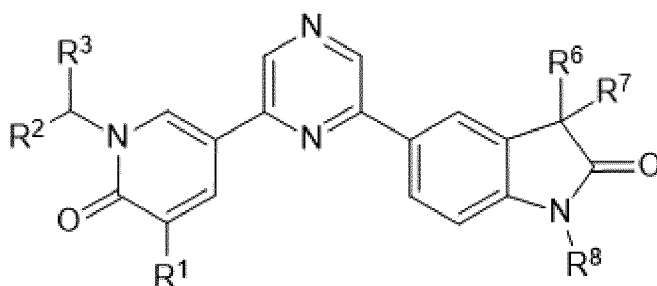
Вариант осуществления 40. Соединение формулы (Id) или его фармацевтически приемлемая соль,



(Id),

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления 8-12 и 25-29.

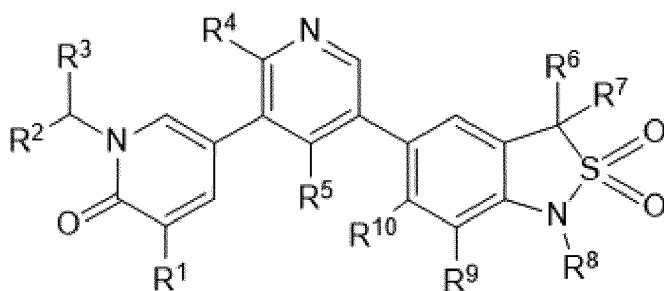
Вариант осуществления 41. Соединение формулы (Id-1) или его фармацевтически приемлемая соль,



(Id-1),

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления 8-11 и 25-27.

Вариант осуществления 42. Соединение формулы (Ie),

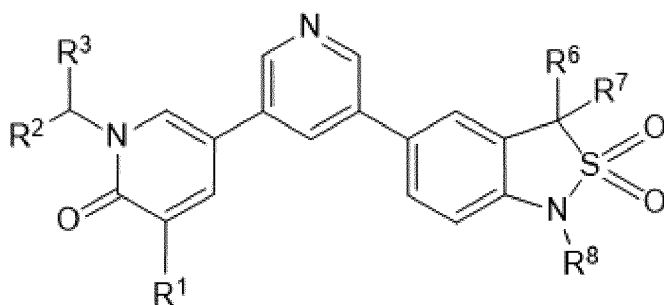


(Ie),

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления 8-12 и 25-29, и

$R^5$  представляет собой водород или фтор.

Вариант осуществления 43. Соединение формулы (Ie-1),



(Ie-1),

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления 8-11 и 25-27.

Вариант осуществления 44. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, которые выбраны из:

5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она (соединение А);

5-(1'-изопропил-5'-метокси-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

5-(5-(1-изопропил-5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-1-метилиндолин-2-она;

1-метил-5-(6'-оксо-1'-(пентан-3-ил)-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;

5-(5'-этил-1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

5-(1'-циклобутил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

5-(1'-(втор-бутил)-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

5-(1'-циклопентил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

5-(1'-этил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

5-(1'-циклопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

5-(1'-(циклобутилметил)-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

1-метил-5-(6'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;

5-(1'-(2-этилбутил)-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

5-(1'-изобутил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

5-(1'-(метоксиметил)-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-

2-она;

1-метил-5-(6'-оксо-1'-(3,3,3-трифторпропил)-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;

5-(1'-изопентил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

1-метил-5-(6'-оксо-1'-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;

1-метил-5-(1'-метил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;

1-этил-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;

1-изопропил-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;

3-этил-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

3,3-дифтор-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

1-изобутил-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она (соединение В);

5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-пропилиндолин-2-она;

6-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(3Н)-она;

6-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-она;

5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-(2-метоксиэтил)индолин-2-она;

5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-(3-метоксипропил)индолин-2-она (соединение С);

5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,3,3-триметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(3Н)-она;

6-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3,3-диметилиндолин-2-она;

6-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-метилиндолин-2-она;

5-(5-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридин-3-ил)индолин-2-она;

5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,7-диметилиндолин-2-она;

7-фтор-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

6-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метил-3,4-дигидро-

1,8-нафтиридин-2(1H)-она;

1-(циклобутилметил)-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она (соединение D);

7-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метил-4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-она;

1-(2-этилбутил)-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;

5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2(3H)-она;

5-(2-амино-1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

5-(5-амино-6-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиразин-2-ил)-1-метилиндолин-2-она;

5-(5-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)-1-метилиндолин-2-она;

1-(2-гидроксиэтил)-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;

5-(6-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиразин-2-ил)-1-метилиндолин-2-она;

1-(3-гидроксипропил)-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она и

1-изопропил-5'-(1-метил-2,2-диоксидо-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-5-ил)-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-она;

5'-(1-этил-2,2-диоксидо-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-5-ил)-1-изопропил-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-она;

5'-(1-изобутил-2,2-диоксидо-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-5-ил)-1-изопропил-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-она;

5'-(1-(циклобутилметил)-2,2-диоксидо-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-5-ил)-1-изопропил-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-она и

5-(4-фтор-1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она.

Вариант осуществления 45. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (*R*)-5-(1'-(втор-бутил)-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он.

Вариант осуществления 46. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (*S*)-5-(1'-(втор-бутил)-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он.

Вариант осуществления 47. Соединение формулы (I), которое представляет собой 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он.

Вариант осуществления 48. Соединение формулы (I), которое представляет собой



5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он в форме фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 49. Соединение формулы (I), которое представляет собой 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он в форме моногидрата.

Вариант осуществления 50. Кристаллическая форма моногидрата 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она.

Вариант осуществления 51. Соединение В, указанное в варианте осуществления 44, или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 52. Соединение С, указанное в варианте осуществления 44, или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 53. Соединение D, указанное в варианте осуществления 44, или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 54. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-53 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Вариант осуществления 55. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, которое представляет собой 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он, или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Вариант осуществления 56. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, которое представляет собой соединение В, указанное в варианте осуществления 44, или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 57. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, которое представляет собой соединение С, указанное в варианте осуществления 44, или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 58. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, которое представляет собой соединение D, указанное в варианте осуществления 44, или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 59. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-53 и один или несколько терапевтически активных средств.

Вариант осуществления 60. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, которое представляет собой 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько терапевтически активных средств.

Вариант осуществления 61. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, которое представляет собой соединение В, указанное в варианте

осуществления 44, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько терапевтически активных средств.

Вариант осуществления 62. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, которое представляет собой соединение С, указанное в варианте осуществления 44, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько терапевтически активных средств.

Вариант осуществления 63. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, которое представляет собой соединение D, указанное в варианте осуществления 44, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько терапевтически активных средств.

Вариант осуществления 64. Способ подавления активности ALK-2 у субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 65. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-53 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нарушения или заболевания, выбранного из анемии, обусловленной хроническим заболеванием, гетеротопической оссификации, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии или остеопороза.

Вариант осуществления 66. Способ лечения нарушения или заболевания, выбранного из анемии, обусловленной хроническим заболеванием, гетеротопической оссификации, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 67. Способ лечения нарушения или заболевания, выбранного из анемии, обусловленной хроническим заболеванием, гетеротопической оссификации, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 54-58.

Вариант осуществления 68. Способ лечения анемии, обусловленной хроническим заболеванием, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества любого из следующих соединений: соединение 5-(5-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-1-метилиндолин-2-он; соединение В, указанное в варианте осуществления 44; соединение С, указанное в варианте осуществления 44; или соединение D, указанное в варианте осуществления 44; или, в случае каждого из четырех только что упомянутых соединений, фармацевтически приемлемая соль каждого из них.

Вариант осуществления 69. Способ лечения гетеротопической оссификации, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества любого из следующих соединений: соединение 5-(5-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-1-метилиндолин-2-он; соединение В, указанное в варианте осуществления 44; соединение С, указанное в варианте осуществления 44; или соединение

D, указанное в варианте осуществления 44; или, в случае каждого из четырех только что упомянутых соединений, фармацевтически приемлемая соль каждого из них.

Вариант осуществления 70. Способ лечения прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества любого из следующих соединений: соединение 5-(5-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-1-метилиндолин-2-он; соединение В, указанное в варианте осуществления 44; соединение С, указанное в варианте осуществления 44; или соединение D, указанное в варианте осуществления 44; или, в случае каждого из четырех только что упомянутых соединений, фармацевтически приемлемая соль каждого из них.

Вариант осуществления 71. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 51 или 52 для применения в лечении нарушения или заболевания, выбранного из анемии, обусловленной хроническим заболеванием, гетеротопической оссификации, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии или остеопороза.

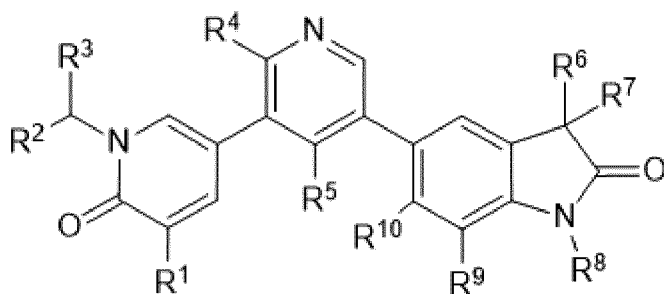
Вариант осуществления 72. Соединение 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенные для применения при лечении анемии, обусловленной хроническим заболеванием.

Вариант осуществления 73. Соединение 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенные для применения в лечении гетеротопической оссификации.

Вариант осуществления 74. Соединение 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенные для применения в лечении прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии.

Вариант осуществления 75. Соединение 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенные для применения в лечении остеопороза.

Вариант осуществления 76. Соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль,



(Ia),

где

$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  и  $R^3$  независимо представляют собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкил;

$R^4$  представляет собой водород или амино;

$R^5$  представляет собой водород или фтор;

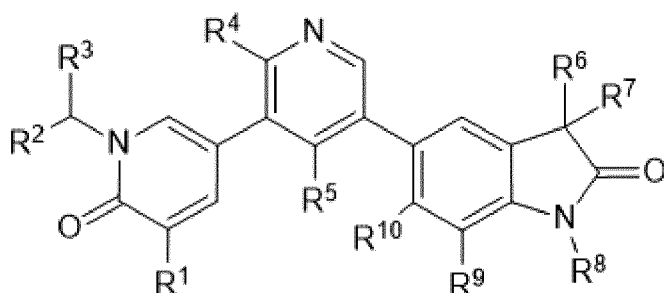
$R^6$  и  $R^7$  независимо представляют собой водород или фтор;

$R^8$  представляет собой водород,  $C_{1-8}$ алкил;

$R^9$  представляет собой водород, галоген или  $C_{1-4}$ алкил; и

$R^{10}$  представляет собой водород или галоген.

Вариант осуществления 77. Соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль,



(Ia),

где

$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  и  $R^3$  независимо представляют собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкил;

$R^4$  представляет собой водород;

$R^5$  представляет собой водород или фтор;

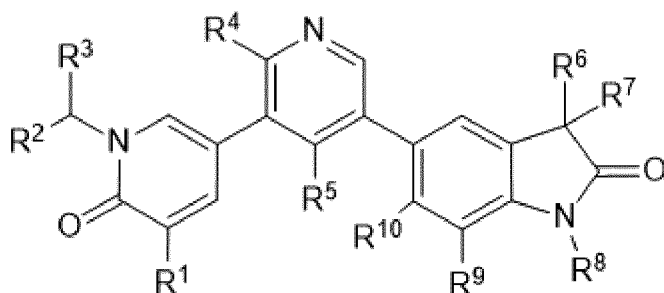
$R^6$  и  $R^7$  независимо представляют собой водород или фтор;

$R^8$  представляет собой водород,  $C_{1-3}$ алкил;

$R^9$  представляет собой водород или галоген; и

$R^{10}$  представляет собой водород или галоген.

Вариант осуществления 78. Соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль,



(Ia),

где

R<sup>1</sup> представляет собой водород;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляют собой водород или метил;

R<sup>4</sup> представляет собой водород;

R<sup>5</sup> представляет собой водород;

R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляют собой водород или фтор;

R<sup>8</sup> представляет собой водород или метил;

R<sup>9</sup> представляет собой водород; и

R<sup>10</sup> представляет собой водород.

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур соединения могут находиться в форме одного из возможных изомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров, или в виде смесей изомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от числа асимметрических атомов углерода. В настоящем изобретении подразумевается включение всех таких возможных изомеров, в том числе рацемических смесей, диастереоизомерных смесей и оптически чистых форм. Оптически активные (*R*)- и (*S*)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделены с применением общепринятых методик. В случае если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь *E*- или *Z*-конфигурацию. Если соединение содержит двузамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь *цис*- или *транс*-конфигурацию. Также подразумевается включение всех таутомерных форм.

Используемые в данном документе термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или присоединения основания соединения согласно настоящему изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений согласно данному изобретению и которые, как правило, не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения согласно настоящему изобретению способны к образованию кислых солей ввиду присутствия основного пиридина и аминопиридинового фрагмента.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот.

Неорганические кислоты, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п.

Органические кислоты, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту,

сульфосалициловую кислоту и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с использованием неорганических и органических оснований.

Неорганические основания, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлов из групп I-XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получают с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности, подходящие соли включают аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли.

Органические основания, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтаноламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I) в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, соль каприновой кислоты, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, fumarat, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидроиодид/иодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, соль миндальной кислоты, мезилат, метилсульфат, соль муциновой кислоты, соль нафтойной кислоты, напсилат, никотинат, нитрат, октадеcanoat, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацинат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлено любое из 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она, соединения В, соединения С и соединения D в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, соль каприновой кислоты, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, fumarat, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидроиодид/иодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, соль миндальной кислоты, мезилат, метилсульфат, соль муциновой кислоты, соль нафтойной кислоты, напсилат, никотинат, нитрат, октадеcanoat, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацинат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

Любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает

присутствие немеченых форм, а также меченных изотопом форм соединений. Меченные изотопом соединения имеют структуры, изображенные с помощью формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся выбранными атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  соответственно. Настоящее изобретение включает различные меченные изотопом соединения, определенные в данном документе, например, соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , или соединения, в которых присутствуют изотопы, не являющиеся радиоактивными, такие как  $^2\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Такие меченные изотопом соединения применимы в метаболических исследованиях (с использованием  $^{14}\text{C}$ ), исследованиях кинетики реакций (с использованием, например,  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности, меченное с помощью  $^{18}\text{F}$  соединение может быть, в частности, необходимо для исследований PET или SPECT. Меченные изотопами соединения формулы (I), как правило, могут быть получены с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области, или посредством способов, аналогичных описанным в прилагаемых примерах и способах получения, с применением подходящего меченого изотопом реагента-вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности, дейтерием (т. е.  $^2\text{H}$  или D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, что обусловлено более высокой устойчивостью к инактивации в процессе метаболизма, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, или снижение требований в отношении дозировки, или улучшение в отношении терапевтического индекса. Следует понимать, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя соединения формулы (I). Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена посредством коэффициента изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение между распространенностью изотопа и распространенностью в природе указанного изотопа. В случае если заместитель в соединении согласно данному изобретению представляет собой указанный дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение дейтерия 52,5% при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение дейтерия 60%), по меньшей мере 4500 (введение дейтерия 67,5%), по меньшей мере 5000 (введение дейтерия 75%), по меньшей мере 5500 (введение дейтерия 82,5%), по меньшей мере 6000 (введение дейтерия 90%), по меньшей мере 6333,3 (введение дейтерия 95%), по меньшей мере

6466,7 (введение дейтерия 97%), по меньшей мере 6600 (введение дейтерия 99%) или по меньшей мере 6633,3 (введение дейтерия 99,5%).

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением включают таковые, где растворитель для кристаллизации может быть замещен изотопом, например, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-ацетон, d<sub>6</sub>-DMSO.

Соединения согласно настоящему изобретению, т. е. соединения формулы (I), которые содержат группы, способные действовать в качестве доноров и/или акцепторов в отношении водородных связей, могут быть способны к образованию сокристаллов с подходящими средствами для образования сокристаллов. Такие сокристаллы могут быть получены из соединений формулы (I) посредством известных процедур получения сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений формулы (I) со средством для образования сокристаллов в условиях кристаллизации и выделение сокристаллов, образованных таким образом. Подходящие средства для образования сокристаллов включают описанные в WO 2004/078163. Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрены сокристаллы, содержащие соединение формулы (I).

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), средства для обеспечения изотоничности, замедляющие абсорбцию средства, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, связующие средства, вспомогательные вещества, разрыхляющие средства, смазывающие вещества, подслащивающие средства, ароматизирующие средства, красители и т. п. и их комбинации, которые будут известны специалистам в данной области техники (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). За исключением случаев, когда любой традиционный носитель является несовместимым с активным ингредиентом, предполагается его применение в терапевтических или фармацевтических композициях.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения согласно настоящему изобретению относится к количеству соединения согласно настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или подавление активности фермента или белка, или уменьшать тяжесть симптомов, облегчать состояния, замедлять или сдерживать прогрессирование заболевания, или предупреждать заболевание и т. д. В одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении субъекту является эффективным в отношении (1) по меньшей мере частичного облегчения, подавления, предупреждения и/или снижения тяжести состояния, или нарушения, или заболевания, (i) опосредованного ALK-2, или (ii) ассоциированного с активностью ALK-2, или (iii)



характеризующегося активностью (нормальной или аномальной) ALK-2; или (2) уменьшения или подавления активности ALK-2; или (3) снижения или подавления экспрессии ALK-2. В другом неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду является эффективным в отношении по меньшей мере частичного снижения или подавления активности ALK-2; или по меньшей мере частичного снижения или подавления экспрессии ALK-2.

Используемый в данном документе термин "субъект" означает животное. Как правило, животное является млекопитающим. Субъект также относится, например, к приматам (например, людям, мужчинам или женщинам), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т. п. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. В других вариантах осуществления субъектом является человек.

Используемые в данном документе термины "подавлять", "подавление" или "подавляющий" означают снижение или ослабление данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительное снижение исходной активности в отношении биологической активности или процесса.

Используемые в данном документе термины "лечить", "осуществлять лечение" или "лечение" любого заболевания или нарушения относятся в одном варианте осуществления к снижению тяжести заболевания или нарушения (т. е. замедлению, или остановке, или снижению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления термины "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относятся к облегчению или снижению тяжести по меньшей мере одного физического параметра, включая такие, которые могут быть неявными для пациента. В еще одном варианте осуществления термины "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относятся к модулированию заболевания или нарушения либо физически, (например, стабилизация явного симптома), либо физиологически, (например, стабилизация физического параметра), либо с помощью того и другого. В еще одном другом варианте осуществления термины "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относятся к предупреждению или задержке прогрессирования заболевания или нарушения.

Используемый в данном документе субъект "нуждается в" лечении, если для такого субъекта будет биологическая, медицинская польза или польза в отношении качества жизни в результате такого лечения.

Используемый в данном документе термин в формах единственного числа и подобные термины, применяемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать с охватом как форм единственного числа, так и множественного числа, если в данном документе не указано иное или нет явного противоречия по контексту.

Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или нет иного явного противоречия по контексту. Применение любых и всех примеров или примерных формулировок (например, "такой как") в данном документе предназначено только для лучшего объяснения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, заявленного иным образом.

Любой асимметрический атом (например, углерод или подобный) соединения(соединений) по настоящему изобретению может находиться в рацемической или энантимерно обогащенной форме, например, в (*R*)-, (*S*)- или (*R, S*)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметрический атом характеризуется по меньшей мере 50% энантимерным избытком, по меньшей мере 60% энантимерным избытком, по меньшей мере 70% энантимерным избытком, по меньшей мере 80% энантимерным избытком, по меньшей мере 90% энантимерным избытком, по меньшей мере 95% энантимерным избытком или по меньшей мере 99% энантимерным избытком в (*R*)- или (*S*)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, находиться в *цис*- (*Z*)- или *транс*- (*E*)-форме.

Соответственно, как используется в данном документе, соединение по настоящему изобретению может находиться в форме одного из возможных изомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде по сути чистых геометрических (*цис*- или *транс*-) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные в результате смеси изомеров могут быть разделены на основании физико-химических отличий составляющих на чистые или по сути чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные в результате рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы посредством известных способов, например, посредством разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активной кислоты или основания, и выделения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент таким образом может быть использован для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с помощью оптически активной кислоты, например, винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, диацетилвинной кислоты, ди-*O*, *O'*-*n*-толуолвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфоновой кислоты. Рацемические продукты также могут быть разделены посредством хиральной хроматографии, например, жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению, в том числе их соли, также могут быть получены в форме их гидратов или включают другие растворители,

применяемые для их кристаллизации. Соединения согласно настоящему изобретению могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (в том числе водой); следовательно, предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (в том числе его фармацевтически приемлемых солей) с одной или несколькими молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой молекулы растворителя, широко используемые в фармацевтической области техники, которые, как известно, являются безвредными для реципиента, например, вода, этанол и т. п. Термин "гидрат" относится к комплексу, в котором молекула растворителя представляет собой воду.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-ону в форме моногидрата.

Соединения согласно настоящему изобретению, в том числе их соли, гидраты и сольваты, могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать полиморфы.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-ону в кристаллической форме.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен кристаллический моногидрат 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она в по сути чистой форме.

Используемый в данном документе термин "по сути чистый" при применении со ссылкой на кристаллический моногидрат 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она означает, что он характеризуется чистотой более 90 вес. %, в том числе более 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 и 99 вес. %, а также в том числе равной приблизительно 100 вес. % 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она на основе веса соединения.

Присутствие примесей, образующихся в результате реакций, и/или примесей, образующихся в результате обработки, может быть определено с применением аналитических методик, известных из уровня техники, таких как, например, хроматография, ядерная магнитно-резонансная спектроскопия, масс-спектрометрия или инфракрасная спектроскопия.

В более направленном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме моногидрата 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с по меньшей мере одним, двумя или тремя пиками, характеризующимися значениями угла рефракции 2-тета ( $\theta$ ), выбранными из 9,5, 11,7, 14,8 и 16,0, при измерении с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ , более конкретно где

указанные значения составляют плюс или минус 0,2 градуса угла  $2\theta$ .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме моногидрата 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиком при значении угла рефракции  $2\theta$ , составляющем 9,5, при измерении с использованием излучения  $\text{CuK}_\alpha$ , более конкретно где указанное значение составляет плюс или минус 0,2 градуса угла  $2\theta$ .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме моногидрата 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиком при значении угла рефракции  $2\theta$ , составляющем 11,7, при измерении с использованием излучения  $\text{CuK}_\alpha$ , более конкретно где указанное значение составляет плюс или минус 0,2 градуса угла  $2\theta$ .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме моногидрата 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиком при значении угла рефракции  $2\theta$ , составляющем 14,8, при измерении с использованием излучения  $\text{CuK}_\alpha$ , более конкретно где указанное значение составляет плюс или минус 0,2 градуса угла  $2\theta$ .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме моногидрата 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиком при значении угла рефракции  $2\theta$ , составляющем 16,0, при измерении с использованием излучения  $\text{CuK}_\alpha$ , более конкретно где указанное значение составляет плюс или минус 0,2 градуса угла  $2\theta$ .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме моногидрата 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и порошковая рентгеновская дифрактограмма, показанная на фигуре 1, при измерении с использованием излучения  $\text{CuK}_\alpha$ . Для более подробной информации см. пример 1.

Термин "по сути такой же" со ссылкой на положения пиков рентгеновской дифракции означает, что принимаются во внимание типичная изменчивость положения и интенсивности пика. Например, специалист в данной области техники поймет, что положения пиков ( $2\theta$ ) будут демонстрировать некоторую изменчивость между устройствами, как правило, до 0,2 градуса. Кроме того, специалист в данной области техники поймет, что значения относительной интенсивности пика будут демонстрировать некоторую изменчивость между устройствами, а также изменчивость, обусловленную степенью кристалличности, предпочтительной ориентацией, полученной поверхностью образца и другими факторами, известными специалистам в данной области техники, и

должны рассматриваться исключительно как качественные показатели.

Специалисту в данной области техники также будет понятно, что дифракционная рентгенограмма может быть получена с погрешностью измерения, которая зависит от используемых условий измерения. В частности, общеизвестно, что значения интенсивности на дифракционной рентгенограмме могут отклоняться в зависимости от используемых условий измерения. Дополнительно следует понимать, что относительные значения интенсивности могут также варьировать в зависимости от экспериментальных условий, и, соответственно, точный порядок интенсивности не следует принимать во внимание. Кроме того, погрешность измерения дифракционного угла в случае традиционной дифракционной рентгенограммы составляет, как правило, приблизительно 5% или меньше, и такую степень погрешности измерения следует принимать во внимание в отношении вышеуказанных значений дифракционного угла. Следовательно, следует понимать, что кристаллические формы по настоящему изобретению не ограничены кристаллической формой, которая обеспечивает дифракционную рентгенограмму, полностью идентичную дифракционной рентгенограмме, изображенной на сопутствующей фигуре 1, раскрытой в данном документе. Любые кристаллические формы, которые обеспечивают дифракционные рентгенограммы, по сути идентичные раскрытой на сопутствующей фигуре 1, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Способность устанавливать, являются ли дифракционные рентгенограммы по существу идентичными, находится в рамках компетенции специалиста в данной области техники.

Как правило, соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии со схемами, представленными ниже.

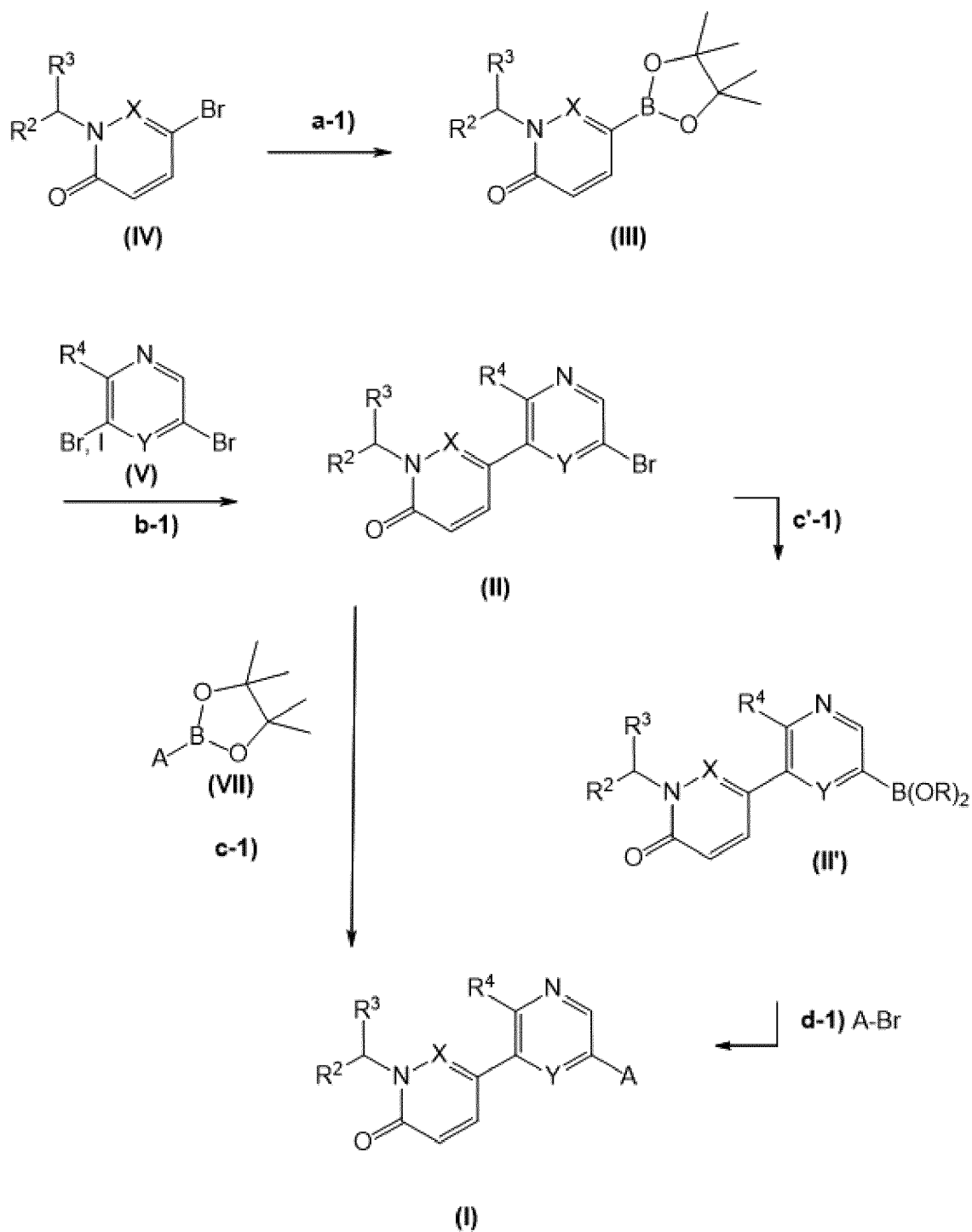


Схема 1

Стадии способа описаны более подробно ниже.

**Стадия а-1).** Соединение формулы (III), в которой R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и X являются такими, как определено для формулы (I), может быть получено путем осуществления реакции соединения формулы (IV), в которой R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и X являются такими, как определено для формулы (I), с бис(пинаколато)дибором в присутствии подходящего основания, например ацетата калия, подходящего катализатора, например PdCl<sub>2</sub>(dppf), в подходящем растворителе, например диоксане.

**Стадия b-1).** Соединение формулы (II), в которой  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X и Y являются такими, как определено для формулы (I), может быть получено путем осуществления реакции соединения формулы (III), в которой  $R^2$ ,  $R^3$  и X являются такими, как определено для формулы (I), с соединением формулы (V), в которой  $R^4$  и Y являются такими, как определено для формулы (I), в присутствии подходящего основания, например ацетата калия, подходящего катализатора, например  $PdCl_2(dppf)$ , в подходящем растворителе, например диоксане.

**Стадия c-1).** Соединение формулы (I) может быть получено путем осуществления реакции соединения формулы (II), в которой  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X и Y являются такими, как определено для формулы (I), с соединением формулы (VII), в которой A является таким, как определено для формулы (I), в присутствии подходящего основания, например карбоната калия, подходящего катализатора, например  $PdCl_2(dppf)$ , в подходящем растворителе, например ацетонитриле. Соединение формулы (VII), в которой A является таким, как определено для формулы (I), может быть получено из соответствующего соединения A-Br в присутствии подходящего основания, например ацетата калия, подходящего катализатора, например  $PdCl_2(dppf)$ , в подходящем растворителе, например диоксане.

**Стадия c'-1).** Соединение формулы (II'), в которой  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X и Y являются такими, как определено для формулы (I), и в которой R может представлять собой водород, алкильную группу или алкиленовую группу, может быть получено путем осуществления реакции соединения формулы (II), в которой  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X и Y являются такими, как определено для формулы (I), с бис(пинаколато)дибором в присутствии подходящего основания, например ацетата калия, подходящего катализатора, например  $PdCl_2(dppf)$ , в подходящем растворителе, например диоксане.

**Стадия d-1).** Соединение формулы (I) может быть получено путем осуществления последующей реакции соединения формулы (II'), в которой  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X и Y являются такими, как определено для формулы (I), и в которой R может представлять собой водород, алкильную группу или алкиленовую группу, с A-Br, в которой A является таким, как определено для формулы (I), в присутствии подходящего основания, например карбоната калия, подходящего катализатора, например  $PdCl_2(dppf)$ , в подходящем растворителе, например ацетонитриле.

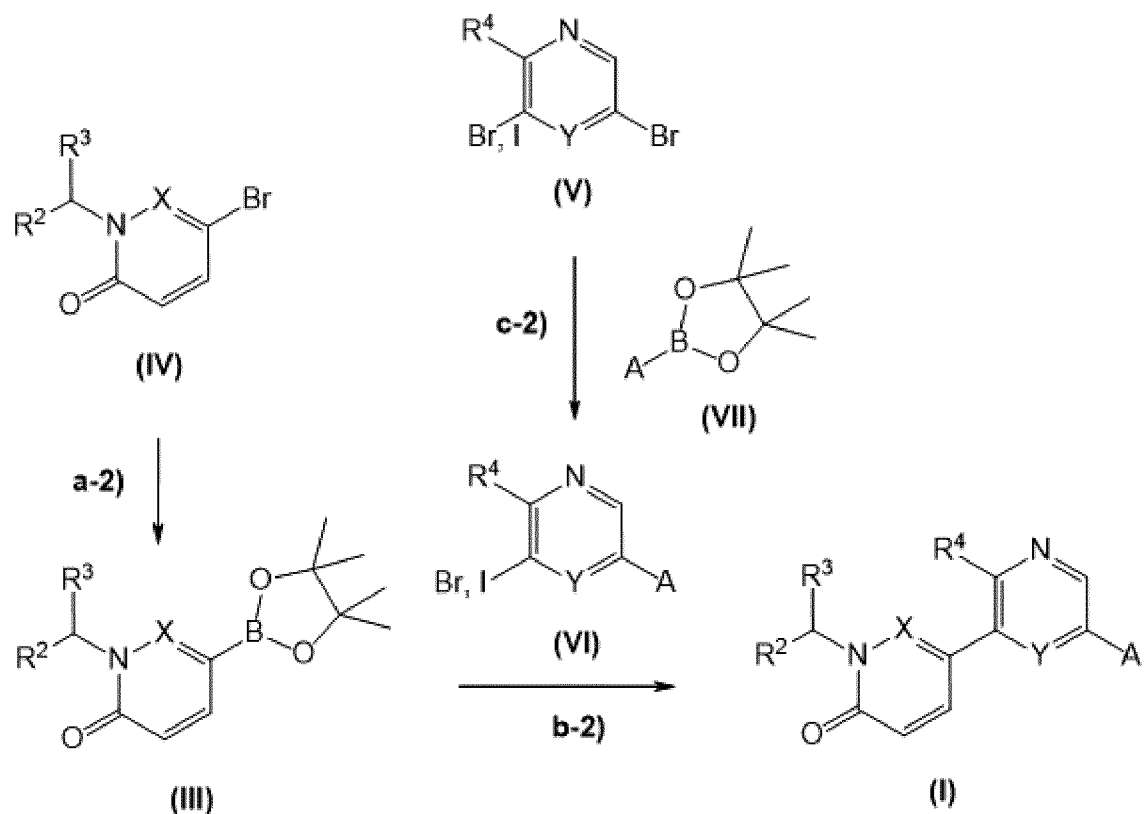


Схема 2

Стадии способа описаны более подробно ниже.

**Стадия а-2).** Соединение формулы (III), в которой R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и X являются такими, как определено для формулы (I), может быть получено путем осуществления реакции соединения формулы (IV), в которой R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и X являются такими, как определено для формулы (I), с бис(пинаколато)дибором в присутствии подходящего основания, например ацетата калия, подходящего катализатора, например PdCl<sub>2</sub>(dppf), в подходящем растворителе, например диоксане.

**Стадия b-2).** Соединение формулы (I) может быть получено путем осуществления реакции соединения формулы (III), в которой R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и X являются такими, как определено для формулы (I), с соединением формулы (VI), в которой R<sup>4</sup>, A и Y являются такими, как определено для формулы (I), в присутствии подходящего основания, например карбоната калия, подходящего катализатора, например PdCl<sub>2</sub>(dppf), в подходящем растворителе, например диоксане.

**Стадия с-2).** Соединение формулы (VI), в которой R<sup>4</sup>, A и Y являются такими, как определено для формулы (I), может быть получено путем осуществления реакции соединения формулы (V), в которой Y и R<sup>4</sup> являются такими, как определено для формулы (I), с соединением формулы (VII), в которой A является таким, как определено для формулы (I), в присутствии подходящего катализатора, например PdCl<sub>2</sub>(dppf), подходящего основания, например карбоната цезия, в подходящем растворителе, например DME.



В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), определенного в данном документе, в свободной форме или в фармацевтически приемлемой форме, включающему стадии:

а) осуществления реакции сочетания соединения формулы (II), в которой  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X и Y являются такими, как определено для формулы (I), с соединением формулы (VII), в которой A является таким, как определено для формулы (I), с получением соединения формулы (I);

б) выделения получаемого таким образом соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), определенного в данном документе, в свободной форме или в фармацевтически приемлемой форме, включающему стадии:

а) осуществления реакции сочетания соединения формулы (II'), в которой  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X и Y являются такими, как определено для формулы (I), и в которой R может представлять собой водород, алкильную группу или алкиленовую группу, с соединением формулы (A-Br), в которой A является таким, как определено для формулы (I), с получением соединения формулы (I);

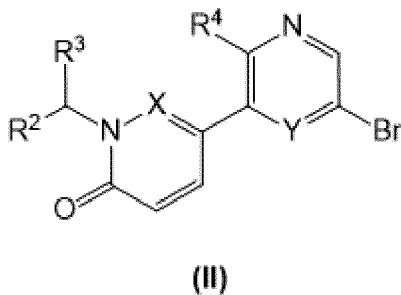
б) выделения получаемого таким образом соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), определенного в данном документе, в свободной форме или в фармацевтически приемлемой форме, включающему стадии:

а) осуществления реакции сочетания соединения формулы (III), в которой  $R^2$ ,  $R^3$  и X являются такими, как определено для формулы (I), с соединением формулы (VI), в которой  $R^4$ , A и Y являются такими, как определено для формулы (I), с получением соединения формулы (I);

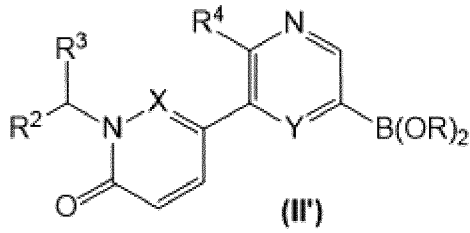
б) выделения получаемого таким образом соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль,



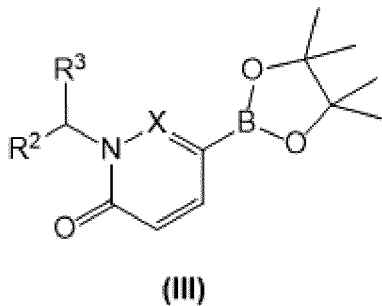
где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X и Y являются такими, как определено в отношении соединения формулы (I).

В дополнительном варианте осуществления представлено соединение формулы (II') или его фармацевтически приемлемая соль,



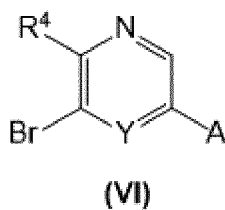
где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X и Y являются такими, как определено в отношении соединения формулы (I), и где R представляет собой водород, алкильную или алкиленовую группу.

В дополнительном варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль,



где  $R^2$ ,  $R^3$  и X являются такими, как определено в отношении соединения формулы (I).

В дополнительном варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль,



где  $R^4$ , Y и A являются такими, как определено в отношении соединения формулы (I).

Соединения формул (II), (II'), (III) и (VI) применимы в получении соединений по настоящему изобретению, например соединений формулы (I).

Настоящее изобретение дополнительно включает любой вариант способов по настоящему изобретению, в которых промежуточный продукт, получаемый на любой их стадии, применяют в качестве исходного материала и проводят остальные стадии, или в которых исходные вещества получают *in situ* при условиях реакции, или в которых компоненты реакционной смеси применяют в форме их солей или оптически чистого

вещества.

Соединения согласно настоящему изобретению и промежуточные соединения также могут быть превращены друг в друга в соответствии со способами, общеизвестными специалистам в данной области техники.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два таких фармацевтически приемлемых носителя, которые описаны в данном документе. Для целей настоящего изобретения, если не обозначено иным образом, сольваты и гидраты обычно подразумевают композиции. Предпочтительно фармацевтически приемлемые носители являются стерильными. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение, ректальное введение, трансдермальное введение и т. д. Кроме того, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть изготовлены в твердой форме (в том числе без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (в том числе без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Фармацевтические композиции могут подвергаться традиционным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать традиционные инертные разбавители, смазывающие средства или буферные средства, а также вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы и буферы и т. д.

Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из:

а) разбавителей, например с лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;

б) смазывающих веществ, например с диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; для таблеток также

с) связующих, например с алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, натрий-карбоксиметилцеллюлозой и/или поливинилпирролидоном; при необходимости

д) разрыхлителей, например с видами крахмала, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью или шипучими смесями; и

е) абсорбентов, красителей, ароматизаторов и подсластителей.

Таблетки могут быть либо покрытыми оболочкой, либо покрытыми энтеросолюбильным покрытием в соответствии со способами, известными из уровня техники.

Подходящие композиции для перорального введения включают эффективное

количество соединения согласно настоящему изобретению в форме таблеток, пастилок для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов, или настоек. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым способом, известным из уровня техники, предназначенным для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подслащивающих веществ, ароматизирующих средств, красящих средств и консервирующих средств, с целью получения препаратов, которые являются фармацевтически приемлемыми и имеют привлекательный вкус. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые являются подходящими для изготовления таблеток. Такие вспомогательные вещества представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие средства, например кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие средства, например крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие средства, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки являются непокрытыми или покрытыми посредством известных методик для отсрочки распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечивают устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал для замедленного действия, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешивают с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешивают с водой или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Определенные инъекционные композиции представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, а суппозитории преимущественно получают из жирных эмульсий или суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные средства, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, ускорители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически ценные вещества. Указанные композиции получают в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и они содержат приблизительно 0,1-75% или содержат приблизительно 1-50% активного ингредиента.

Подходящие композиции для трансдермального применения содержат эффективное количество соединения по настоящему изобретению с подходящим носителем. Носители, подходящие для трансдермальной доставки, включают

абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители для содействия прохождению через кожу получающего их пациента. Например, трансдермальные устройства находятся в форме перевязочного материала, содержащего поддерживающий элемент, резервуар, содержащий соединение, необязательно вместе с носителями, необязательно барьерный элемент, контролирующий скорость, для доставки соединения через кожу получающего его пациента с контролируемой и предварительно определенной скоростью в течение длительного периода времени, а также средство для прикрепления устройства к коже.

Подходящие композиции для местного применения, например в отношении кожи и глаз, включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые составы, например, для доставки посредством аэрозоля или т. п. Такие системы для местной доставки будут, в частности, подходящими для кожного применения, например для лечения рака кожи, например, для профилактического применения в солнцезащитных кремах, лосьонах, аэрозолях и т. п. Таким образом, они являются особенно подходящими для применения в составах для местного применения, в том числе косметических, хорошо известных из уровня техники. Таковые могут содержать солубилизаторы, стабилизаторы, средства для увеличения тоничности, буферы и консерванты.

Как используется в данном документе, местное применение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. Доставку можно удобно осуществлять в форме сухого порошка (отдельно в виде смеси, например, сухой смеси с лактозой, либо в виде частиц с комбинированными компонентами, например, с фосфолипидами) из ингалятора сухого порошка или посредством подачи распыляемого аэрозоля из контейнера под давлением, насоса, пульверизатора, распылителя или небулайзера с применением подходящего распыляющего вещества или без него.

Соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют ценные фармакологические свойства, например, ALK-2-модулирующие свойства, например, показанные с помощью тестов *in vitro* и *in vivo*, представленных в следующих разделах, и, следовательно, предназначены для терапии или для применения в качестве химических веществ для исследований, например, в качестве фармакологически активных соединений.

Соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют приемлемые фармакокинетические свойства, являются нетоксичными и демонстрируют незначительное количество побочных эффектов. В частности, соединения согласно настоящему изобретению являются селективными в отношении ALK-2 по сравнению с другими рецепторами. Кроме того, идеальное кандидатное лекарственное средство будет находиться в форме, которая является стабильной, негигроскопичной и легкой для составления. Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются селективными ингибиторами ALK-2.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть применимы в лечении показания, выбранного из анемии, обусловленной хроническим заболеванием,

гетеротопической оссификации, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, остеопороза или легочной артериальной гипертензии.

Без ограничения теорией полагают, что соединения согласно настоящему изобретению, которые являются селективными ингибиторами ALK-2, снижают/подавляют передачу сигнала BMP и восстановление аномальной ткани, ассоциированной с ним.

Без ограничения какой-либо теорией, есть основания полагать, что вызванное воспалением повышение экспрессии гепсидина в печени (ключевой негативный регулятор биодоступности железа) в качестве причины анемии, обусловленной хроническими заболеваниями (ACD), может быть снижено путем подавления передачи сигналов BMP с помощью ингибиторов ALK-2, что приводит к повышению уровней железа в сыворотке крови.

Под "анемией, обусловленной хроническими заболеваниями" подразумевают, например, анемию, связанную с хроническими воспалительными состояниями, т. е. хроническим заболеванием почек, хроническим колитом и т. д.

Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления в настоящем изобретении представлено применение соединения формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1) или его фармацевтически приемлемой соли в терапии. В дополнительном варианте осуществления терапия выбрана из заболевания, лечение которого можно осуществлять посредством подавления активности рецептора ALK-2. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из анемии, обусловленной хроническим заболеванием, гетеротопической оссификации, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии или остеопороза.

Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. В дополнительном варианте осуществления терапия выбрана из заболевания, лечение которого можно осуществлять посредством подавления активности рецептора ALK-2. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из анемии, обусловленной хроническим заболеванием, гетеротопической оссификации, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии или остеопороза.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения заболевания, лечение которого осуществляют посредством подавления активности рецептора ALK-2, включающий введение терапевтически приемлемого количества соединения формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1) или его фармацевтически приемлемой соли. В дополнительном варианте осуществления заболевание выбрано из анемии, обусловленной хроническим заболеванием, гетеротопической оссификации, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии или остеопороза.

Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления в настоящем изобретении представлено применение соединения формулы (I) или ее подформул (Ia),

(Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата. В дополнительном варианте осуществления лекарственный препарат предназначен для лечения заболевания, лечение которого можно осуществлять посредством подавления активности рецептора ALK-2. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из анемии, обусловленной хроническим заболеванием, гетеротопической оссификации, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии или остеопороза.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении анемии, обусловленной хроническим заболеванием, гетеротопической оссификации, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, остеопороза или легочной артериальной гипертензии.

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может быть представлена в однократной дозе, составляющей приблизительно 1-1000 мг активного(активных) ингредиента(ингредиентов) для субъекта весом приблизительно 50-70 кг, или приблизительно 1-500 мг, или приблизительно 1-250 мг, или приблизительно 1-150 мг, или приблизительно 0,5-100 мг, или приблизительно 1-50 мг или приблизительно 0,5-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная доза соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста и индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляют, или их тяжести. Квалифицированный лечащий врач, клиницист или ветеринар может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предупреждения, лечения или подавления прогрессирования нарушения или заболевания.

Вышеупомянутые параметры дозировки являются очевидными в тестах *in vitro* и *in vivo* с применением преимущественно млекопитающих, например мышей, крыс, собак, нечеловекообразных обезьян или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в виде растворов, например водных растворов, и *in vivo* либо энтерально, либо парентерально, преимущественно внутривенно, например в виде суспензии или водного раствора. Дозировка *in vitro* может находиться в диапазоне от приблизительно  $10^{-3}$  молярной до  $10^{-9}$  молярной концентрации. Терапевтически эффективное количество *in vivo* в зависимости от пути введения может находиться в диапазоне приблизительно 0,1-500 мг/кг или приблизительно 1-100 мг/кг.

Активность соединения по настоящему изобретению можно оценить посредством способов *in vitro*, описанных в примерах 53-55. Кроме того, способы *in vivo* описаны в примерах 56-60.

Предпочтительные соединения по настоящему изобретению проявляют эффективность в анализах, описанных в примерах 53-55 с  $IC_{50}$  менее 1 мкМ.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно с

одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо до, либо после их введения. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно от других средств, посредством такого же или иного пути введения, или же вместе с ними в одной и той же фармацевтической композиции. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлен продукт, содержащий соединение формулы (I) или ее подформулы (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1) и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение заболевания или состояния, опосредованного ALK-2. Продукты, представленные в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение формулы (I) или ее подформулы (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1) и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) вместе в той же фармацевтической композиции, или соединение формулы (I) или ее подформулы (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1) и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) в отдельной форме, например, в виде набора.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или ее подформулы (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1) и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства). Необязательно фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлен набор, содержащий две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы (I) или ее подформулы (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1). В одном варианте осуществления набор содержит средства для раздельного содержания указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, как правило, применяемая для упаковки таблеток, капсул и т. п.

Набор по настоящему изобретению можно применять для введения различных лекарственных форм, например, для перорального и парентерального применения, для введения отдельных композиций с различными интервалами между введениями доз или для титрования отдельных композиций одна относительно другой. В целях содействия соблюдению режима лечения набор по настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

В видах комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по



настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или различными производителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены в комбинированную терапию: (i) до того, как комбинированный продукт попадает к врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под наблюдением врача) незадолго до введения; (iii) самими пациентами, например, во время последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

Соответственно, в настоящем изобретении представлено применение соединения формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1) для лечения заболевания или состояния, опосредованного ALK-2, где лекарственный препарат получен для введения с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также представлено применение другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного ALK-2, где лекарственный препарат вводят с соединением формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1).

В настоящем изобретении также представлено соединение формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1), предназначенное для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного ALK-2, где соединение формулы (I) получено для введения с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также представлено другое терапевтическое средство, предназначенное для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного ALK-2, где другое терапевтическое средство получено для введения с соединением формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1). В настоящем изобретении также представлено соединение формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1), предназначенное для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного ALK-2, где соединение формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1) вводится с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также представлено другое терапевтическое средство, предназначенное для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного ALK-2, где другое терапевтическое средство вводится с соединением формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1).

В настоящем изобретении также представлено применение соединения формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1) для лечения заболевания или состояния, опосредованного ALK-2, где пациент ранее (например, в течение 24 часов) подвергался лечению с использованием другого терапевтического средства. В настоящем изобретении также представлено применение другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного

ALK-2, где пациент ранее (например, в течение 24 часов) подвергался лечению с использованием соединения формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ib-1), (Ic), (Ic-1), (Id), (Id-1), (Ie), (Ie-1).

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, и их не следует истолковывать как ограничивающие его. Значения температуры приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное, все операции выпаривания осуществляют при пониженном давлении, как правило, от приблизительно 15 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждена посредством стандартных аналитических методов, например микроанализа и спектроскопических характеристик, например MS, IR, ЯМР. Используемые сокращения представляют собой стандартные сокращения из уровня техники.

Все исходные материалы, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены посредством осуществления способов органического синтеза, известных рядовому специалисту в данной области техники. Также соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены посредством осуществления способов органического синтеза, известных рядовому специалисту в данной области техники, как показано в следующих примерах.

### **Примеры**

#### **Сокращения**

$\delta$  химический сдвиг

ACN ацетонитрил

AcOH уксусная кислота

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

Вос *трет*-бутоксикарбонил

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> карбонат цезия

DCE 1,2-дихлорэтан

DCM метилхлорид

DMAP 4-диметиламинопиридин

DME диметоксиэтан

DMF диметилформамид

DMSO диметилсульфоксид

DMSO-d<sub>6</sub> дейтерированный диметилсульфоксид

экв. эквивалент

Et<sub>2</sub>O диэтиловый эфир

EtOAc этилацетат

EtOH этанол

ESI ионизация электрораспылением

HBr бромистоводородная кислота  
 HCl хлористоводородная кислота  
 ч. час(часы)  
 HV высокий вакуум  
 iPrOH изопропиловый спирт  
 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> карбонат калия  
 KOAc ацетат калия  
 LC-MRM жидкостная хроматография с мониторингом множественных реакций  
 Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> диметилсульфат  
 MeOH метанол  
 MgSO<sub>4</sub> сульфат магния  
 МГц мегагерц  
 мин. минута(минуты)  
 мл миллилитр  
 Мр точка плавления  
 MS масс-спектрометрия  
 MW микроволны  
 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> карбонат натрия  
 NaBH(OAc)<sub>3</sub> триацетоксиборгидрид натрия  
 NaH гидрид натрия  
 NaHCO<sub>3</sub> бикарбонат натрия  
 NaOMe метоксид натрия  
 NaOtBu трет-бутоксид натрия  
 NBS N-бромсукцинимид  
 ЯМР ядерный магнитный резонанс  
 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> трис(добензилиденацетон)дипалладий (0)  
 PdCl<sub>2</sub>(dppf) [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид  
 PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II)  
 дихлорида и дихлорметана  
 ppm частей на миллион  
 Rf фактор удерживания  
 Rt время удерживания  
 к. т. комнатная температура  
 SPE твердофазная экстракция  
 TEA триэтиламин  
 TFA трифторуксусная кислота  
 TLC тонкослойная хроматография  
 UPLC сверхэффективная жидкостная хроматография  
**Аналитические инструменты**  
**UPLC-MS**

Колонка: Waters Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×50 мм, термостат при 60°C. Поток: 1,0 мл/мин. Градиент: от 5% до 98% В за 1,40 мин., затем 98% В в течение 0,40 мин., от 98% до 5% В за 0,10 мин., 5% В в течение 0,10 мин.; А=вода+0,05% муравьиной кислоты+3,75 мМ ацетата аммония, В=ацетонитрил+0,04% муравьиной кислоты. Обнаружение UV/VIS (DAD), ESI (+/-). Диапазон масс-спектрометра: 100-1200 Да.

### LC-MS

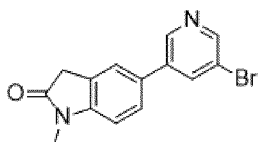
Колонка: Waters у С8, 3,5 мкм, 2,1×50 мм, термостат при 50°C. Поток: 1,0 мл/мин. Градиент: от 10% до 95% В за 2,0 мин, затем 95% В в течение 1,0 мин.; А=вода+0,1% TFA, В=ацетонитрил+0,1% TFA. Обнаружение UV/VIS (DAD), ESI (+/-). Диапазон масс-спектрометра: 100-800 Да.

Исходные материалы и реагенты либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены специалистом в данной области техники с применением способов, описанных в литературе по химии и в примерах синтеза ниже.

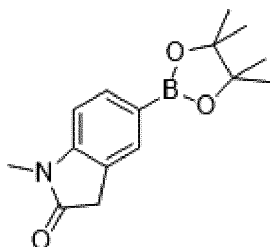
### Примеры синтеза

#### Промежуточные соединения

##### Промежуточное соединение 1: 5-(5-бромпиридин-3-ил)-1-метилиндолин-2-он



##### Стадия 1.1: 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он



#### Способ А

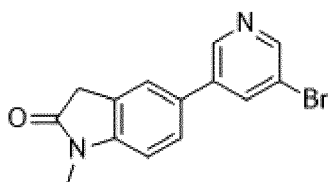
5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (10 г, 38,6 ммоль) добавляли в толуол (250 мл). Смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли NaN 60% в минеральном масле (2,315 г, 57,9 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси и ее перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли диметилсульфат (5,53 мл, 57,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали и перемешивали при 60°C в течение 3 часов, охлаждали до 5°C и гасили с помощью воды (50 мл). Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и солевого раствора. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (11,3 г, 36,0 ммоль, выход 93%) в виде коричневого твердого вещества. Rt=1,03 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=274,2 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

ppm 1,29 (s, 12 H) 3,13 (s, 3 H) 3,55 (s, 2 H) 6,99 (d,  $J=7,82$  Гц, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,61 (d,  $J=7,95$  Гц, 1 H).

#### Способ В

Коричневую суспензию 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (50 г, 193 ммоль) в толуоле (1,2 л) в атмосфере  $N_2$  перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ C$  и порциями добавляли  $NaN$  60% в минеральном масле (10,03 г, 251 ммоль) (экзотермическое добавление). Обеспечивали нагревание полученной смеси и ее перемешивали при к. т. в течение 30 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор диметилсульфата (0,024 л, 251 ммоль) в толуоле (50 мл) в течение 15 мин. и полученную смесь нагревали и перемешивали при  $60^\circ C$  в течение 3 ч. 15 мин. Коричневатую мутную смесь охлаждали до  $0-5^\circ C$  и медленно гасили добавлением по каплям воды (150 мл) при интенсивном перемешивании. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 1$  л). Объединенные органические слои промывали водой ( $2 \times 0,5$  л) и солевым раствором (0,5 л). Водный слой подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc (0,5 л). Объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (340 г  $SiO_2$ , гептан/EtOAc от 4:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке продукта (30,0 г, 110 ммоль, выход 56,9%) в виде бежевого материала.  $R_t=1,03$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=274,2  $[M+H]^+$  (UPLC-MS).

#### Промежуточное соединение 1: 5-(5-бромпиридин-3-ил)-1-метилиндолин-2-он



#### Способ А

В круглодонную колбу объемом 500 мл загружали 3,5-дибромпиридин (7 г, 29,5 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (стадия 1.1 - способ А) (9,74 г, 31 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (19,26 г, 59,1 ммоль) в DME (230 мл) и воде (23 мл) (соотношение 10:1) с получением коричневой суспензии. Добавляли  $PdCl_2(dppf)$  (2,162 г, 2,95 ммоль) и реакционную смесь нагревали и перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщенного водного раствора  $NaHCO_3$  и солевого раствора. Органический слой высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, от 10 до 80% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (3,8 г, 11,91 ммоль, выход 40,3%) в виде желтого твердого вещества.  $R_t=0,90$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=303,0/305,0  $[M+1]^+$  (UPLC-MS);

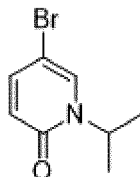
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 3,17 (s, 3 H) 3,63 (s, 2 H) 7,12 (d,  $J=8,80$  Гц, 1 H) 7,71-7,76 (m, 2 H) 8,33 (t,  $J=2,08$  Гц, 1 H) 8,65 (d,  $J=2,08$  Гц, 1 H) 8,88 (d,  $J=1,96$  Гц, 1 H).

#### Способ В

DME (750 мл) и воду (75 мл, предварительно дегазировали три раза в вакууме и продували с помощью  $\text{N}_2$ ) перемешивали в течение 10 мин. в атмосфере  $\text{N}_2$  при к. т. Добавляли 3,5-дибромпиридин (18,21 г, 77 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (стадия 1.1 - способ В) (20 г, 73,2 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (47,7 г, 146 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Добавляли комплекс  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,794 г, 2,197 ммоль) и полученную смесь нагревали и перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до  $10^\circ\text{C}$  и осторожно гасили холодным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (1,5 л) и водой (1 л) и энергично перемешивали в течение 5 мин. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ( $3\times 2$  л). Объединенные органические слои промывали водой ( $2\times 0,5$  л) и солевым раствором (0,2 л), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (2 прогона, 340 г  $\text{SiO}_2$ , гептан/EtOAc от 2:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке продукта (7,1 г, 23,42 ммоль, выход 32,0%) в виде желто-оранжевого твердого вещества.  $R_t=0,90$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=303,1/305,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (UPLC-MS).

Промежуточное соединение A1: 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он

Стадия A1.1: 5-бром-1-изопропилпиридин-2(1H)-он



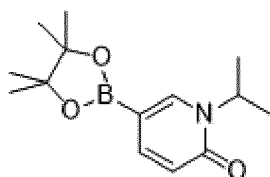
#### Способ А

К перемешиваемому раствору 5-бромпиридин-2(1H)-она (11,59 г, 66,6 ммоль) в DME (150 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (28,2 г, 87 ммоль) при к. т. с последующим добавлением 2-йодпропана (Fluka) (8,64 мл, 87 ммоль). Реакционную смесь нагревали и перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и солевого раствора, высушивали над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH, от 0 до 20% MeOH) с получением указанного в заголовке продукта (10,0 г, 46,3 ммоль, выход 69,5%).  $R_t=0,73$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=216,0/218,0  $[\text{M}+1]^+$  (UPLC-MS);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,30 (d,  $J=6,85$  Гц, 6 H) 4,99 (quin,  $J=6,85$  Гц, 1 H) 6,36 (d,  $J=9,66$  Гц, 1 H) 7,49 (dd,  $J=9,66, 2,81$  Гц, 1 H) 7,97 (d,  $J=2,81$  Гц, 1 H).

### Способ В

2-гидрокси-5-бромпиридин (308,8 г, 1,739 моль) добавляли к DME (3,9 л) при механическом перемешивании в атмосфере N<sub>2</sub> при к. т. Через 10 мин. к бежевой суспензии добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (737 г, 2,261 моль). Добавляли 2-йодпропан (0,226 л, 2,261 ммоль) и полученную смесь нагревали и перемешивали при 80°C в течение 4 ч. (белая тонкодисперсная суспензия). Реакционную смесь охлаждали до к. т. и останавливали реакцию. Реакционную смесь концентрировали до 50% от исходного объема при пониженном давлении, гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (1,5 л) и воды (2,5 л) при механическом перемешивании. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×4 л). Объединенные органические слои промывали водой (2×2 л) и солевым раствором (2 л), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (7 кг SiO<sub>2</sub>, гептан/EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (222 г, 1,027 ммоль, выход 59,1%) в виде бежево-желтого продукта. Rt=0,73 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=216,1/218,0 [M+H]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение A1: 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он



### Способ А

К перемешиваемому раствору 5-бром-1-изопропилпиридин-2(1H)-она (стадия A1.1 - способ А) (10 г, 46,3 ммоль) в диоксане (150 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (14,1 г, 55,5 ммоль), KOAc (6,08 г, 93 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (3,39 г, 4,63 ммоль). Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Растворитель частично выпаривали при пониженном давлении, пропускали через слой целита; слой промывали с помощью EtOAc и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, обе фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением, без дополнительной очистки, указанного в заголовке продукта (20,69 г, 39,3 ммоль, выход 85%) в виде темного масла. Rt=0,98 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=264,2 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

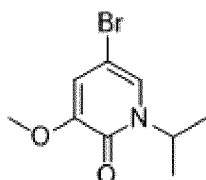
### Способ В

К перемешиваемому желтому прозрачному раствору 5-бром-1-изопропилпиридин-2(1H)-она (стадия A1.1 - способ В) (208 г, 963 ммоль) в диоксане (2,1 л) в атмосфере N<sub>2</sub> при к. т. последовательно добавляли бис(пинаколато)дибор (367 мг, 1444 ммоль),

комплекс  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (39,3 г, 48,1 ммоль) и  $\text{KOAc}$  (189 г, 1925 ммоль). Полученную смесь нагревали и перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили с помощью водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (2,5 л) и воды (2 л) и перемешивали при к. т. в течение 10 мин. до прекращения выделения газа. Водный слой экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 5$  л). Объединенные органические слои промывали водой ( $2 \times 5$  л) и солевым раствором (4 л), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла. Неочищенный материал сначала фильтровали через слой силикагеля (200 г) и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (3 кг  $\text{SiO}_2$ , гептан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением указанного в заголовке продукта (94,7 г, 324 ммоль, выход 33,6%) в виде бежево-коричневого маслянистого продукта.  $R_t=0,99$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=264,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (UPLC-MS).

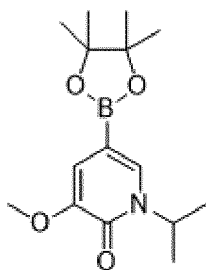
Промежуточное соединение A2: 1-изопропил-3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он

Стадия A2.1: 5-бром-1-изопропил-3-метоксипиридин-2(1H)-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, описанным для стадии A1.1 - способ А, с применением 5-бром-3-метоксипиридин-2(1H)-она с получением указанного в заголовке продукта без дополнительной очистки.  $R_t=0,75$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=245,9/248,0  $[\text{M}+1]^+$  (UPLC-MS).

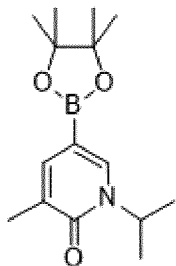
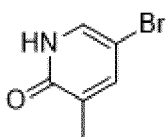
1-Изопропил-3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он



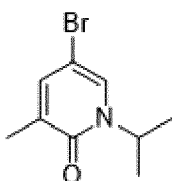
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения A1 - способ А, с применением 5-бром-1-изопропил-3-метоксипиридин-2(1H)-она (стадия A2.1) при  $90^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. с получением указанного в заголовке продукта без дополнительной очистки.  $R_t=0,97$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=294,1  $[\text{M}+1]^+$  (UPLC-MS).

Промежуточное соединение A3: 1-изопропил-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-



диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-онСтадия А3.1: 5-бром-3-метилпиридин-2(1H)-он

Во флакон для MW-обработки загружали 5-бром-2-фтор-3-метилпиридин (1 г, 5,26 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,77 г, 11,58 ммоль) и DMSO (15 мл), флакон герметизировали и полученную смесь нагревали и перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и солевого раствора. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (циклогексан/от 10 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (130 мг, 0,691 ммоль, выход 13,14%). Rt=0,57 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=187,9/190,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,98 (s, 3 H) 7,49 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 11,73 (br. s., 1 H).

Стадия А3.2: 5-бром-1-изопропил-3-метилпиридин-2(1H)-он

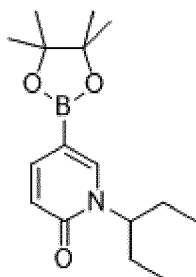
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии А1.1 (способ А), с применением 5-бром-3-метилпиридин-2(1H)-она (стадия А3.1). Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/от 0 до 15% MeOH). Rt=0,87 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=230,0/232,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

1-Изопропил-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он

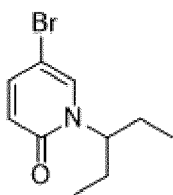
В 10-мл круглодонную колбу загружали 5-бром-1-изопропил-3-метилпиридин-2(1H)-он (стадия А3.2) (108 мг, 0,469 ммоль), бис(пинаколато)дифторбор (143 мг, 0,563 ммоль) в диоксане (2 мл) с получением оранжевого раствора. Добавляли KOAc (115 мг, 1,173

ммоль) с последующим добавлением аддукта PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (38,3 мг, 0,047 ммоль) и смесь нагревали и перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (150 мг, 0,222 ммоль, выход 47,3%) в виде черного масла. Rt=1,09 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=278,2 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение A4: 1-(пентан-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он



Стадия A4.1: 5-бром-1-(пентан-3-ил)пиридин-2(1H)-он

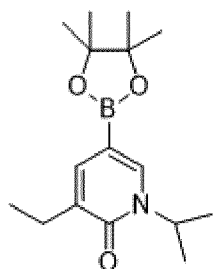


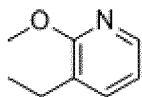
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии A1.1 (способ A), с применением 5-бромпиридин-2(1H)-она и 3-бромпентана при 80°C в течение ночи. Rt=0,89 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=243,9/245,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

1-(Пентан-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он

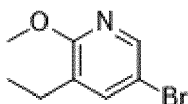
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения A1 (способ A), с применением 5-бром-1-(пентан-3-ил)пиридин-2(1H)-она (стадия A4.1) при 90°C в течение 1 ч. Rt=1,12 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=292,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение A5: 3-этил-1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он

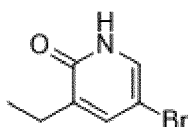


Стадия А5.1: 3-этил-2-метоксипиридин

В 25-мл круглодонной колбе растворяли 2-хлор-3-этилпиридин (290 мг, 2,048 ммоль) в MeOH (4 мл). Добавляли раствор 5 М NaOMe в MeOH (4,1 мл, 20,48 ммоль) и смесь нагревали и перемешивали при 85°C в течение 3 суток. Реакционную смесь гасили льдом и экстрагировали дважды с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, добавляли 1 мл TFA и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (312 мг, 2,048 ммоль, выход 100%) в виде трифторацетатной соли. Rt=0,99 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=138,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Стадия А5.2: 5-бром-3-этил-2-метоксипиридин

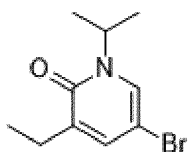
В 25-мл круглодонной колбе растворяли 3-этил-2-метоксипиридин (стадия А5.1) (312 мг, 2,047 ммоль) в TFA (5 мл). Добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (702 мг, 2,456 ммоль) при к. т. Через один день при к. т. добавляли 2,2 экв. 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина и смесь перемешивали при к. т. в течение еще 4 дней. TFA выпаривали, полученную смесь доводили до pH 6-7 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и водный слой экстрагировали дважды с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок, полученный после растирания в DCM, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (циклогексан/от 0 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (119 мг, 0,523 ммоль, выход 25,6%) в виде желтого масла. Rt=1,24 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=215,9/217,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (t, J=7,52 Гц, 3 H) 2,51-2,58 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 7,75 (d, J=2,45 Гц, 1 H) 8,12 (d, J=2,45 Гц, 1 H).

Стадия А5.3: 5-бром-3-этилпиридин-2(1H)-он

В 25-мл круглодонной колбе растворяли 5-бром-3-этил-2-метоксипиридин (стадия А5.2) (119 мг, 0,523 ммоль) в AcOH (1,5 мл). Добавляли HBr 33% в AcOH (1,5 мл, 9,12

ммоль) при к. т. и полученную смесь нагревали и перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно выливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и pH довели до 6,5-7. Водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (128 мг, 0,538 ммоль, количественный выход) в виде желтого твердого вещества. Rt=0,68 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=201,9/203,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Стадия A5.4: 5-бром-3-этил-1-изопропилпиридин-2(1H)-он

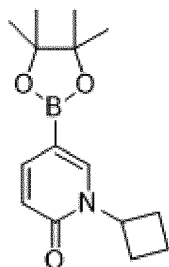


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии A1.1 (способ A), с применением 5-бром-3-этилпиридин-2(1H)-она (стадия A5.3). Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (циклогексан/от 0 до 100% EtOAc. Rt=0,98 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=244,0/246,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

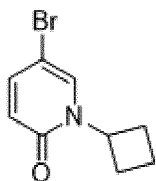
3-Этил-1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения A1 (способ A), с применением 5-бром-3-этил-1-изопропилпиридин-2(1H)-она (стадия A5.4). Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Rt=1,17 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=292,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение A6: 1-циклобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он



Стадия A6.1: 5-бром-1-циклобутилпиридин-2(1H)-он

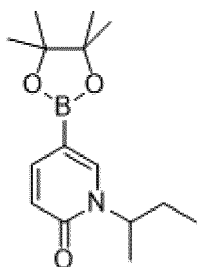


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии A1.1 (способ A), с применением 5-бромпиридин-2(1H)-она и бромциклобутана. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/от 0 до 20% MeOH). Rt=0,77 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=227,9/229,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

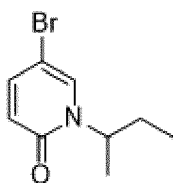
1-Циклобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной в промежуточном соединении A1 (способ A) с применением 5-бром-1-циклобутилпиридин-2(1H)-она (стадия A6.1) при 90°C в течение 1 ч. Rt=1,02 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=276,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение A7: 1-(втор-бутил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он



Стадия A7.1: 5-бром-1-(втор-бутил)пиридин-2(1H)-он

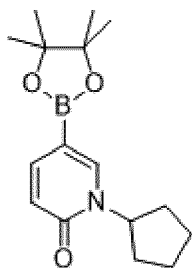
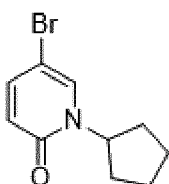


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии A1.1 (способ A) с применением 5-бромпиридин-2(1H)-она и 2-бромбутана. Rt=0,81 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=229,9/231,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

1-(Втор-бутил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной в промежуточном соединении A1 (способ A) с применением 5-бром-1-(втор-бутил)пиридин-2(1H)-она (стадия A7.1) при 90°C в течение 1 ч. Rt=1,04 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=278,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

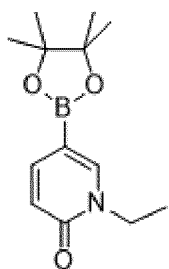
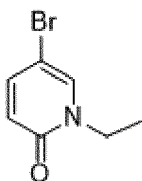
Промежуточное соединение A8: 1-циклопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-онСтадия А8.1: 5-бром-1-циклопентилпиридин-2(1H)-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии А1.1 (способ А), с применением 5-бромпиридин-2(1H)-она и бромциклопентана.  $R_t = 0,86$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=242,0/244,0  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

1-Циклопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения А1 (способ А), с применением 5-бром-1-циклопентилпиридин-2(1H)-она (стадия А8.1).  $R_t = 1,11$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=290,1  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

Промежуточное соединение А9: 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-онСтадия А9.1: 5-бром-1-этилпиридин-2(1H)-он

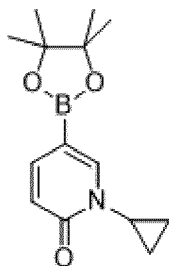
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на

стадии A1.1 (способ A) с применением 5-бромпиридин-2(1H)-она и йодэтана. Rt=0,61 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=202,0/204,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

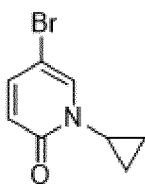
1-Этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения A1 (способ A), с применением 5-бром-1-этилпиридин-2(1H)-она (стадия A9.1). Rt=0,89 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=250,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение A10: 1-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он



Стадия A10.1: 5-бром-1-циклопропилпиридин-2(1H)-он

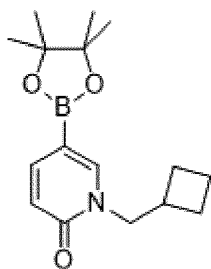


Во флаконе для MW-обработки растворяли 5-бромпиридин-2(1H)-он (250 мг, 1,437 ммоль) в DCE (7 мл). Добавляли циклопропилбороновую кислоту (254 мг, 2,96 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (335 мг, 3,16 ммоль), Cu(OAc)<sub>2</sub> (271 мг, 1,494 ммоль) и 2,2'-бипиридин (236 мг, 1,509 ммоль). Флакон для MW-обработки герметизировали и реакционную смесь нагревали и перемешивали при 70°C в течение ночи. Смесь гасили солевым раствором, разбавляли в DCM и обе фазы разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (циклогексан/от 0 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (80 мг, 0,366 ммоль, выход 25,5%) в виде желтого масла. Rt=0,63 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=214,0/216,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

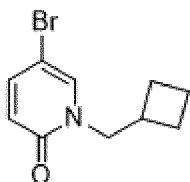
1-Циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения A1 (способ A), с применением 5-бром-1-циклопропилпиридин-2(1H)-она (стадия A10.1). Rt=0,89 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=262,2 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение A11: 1-(циклобутилметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он



Стадия A11.1: 5-бром-1-(циклобутилметил)пиридин-2(1H)-он

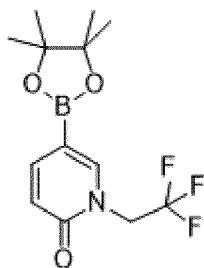


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии A1.1 (способ A) с применением 5-бромпиридин-2(1H)-она и (бромметил)циклобутана. Rt=0,87 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=241,9/243,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

1-(Циклобутилметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения A1 (способ A), с применением 5-бром-1-(циклобутилметил)пиридин-2(1H)-она (стадия A11.1). Rt=1,10 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=290,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

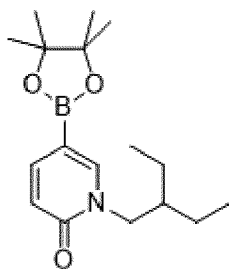
Промежуточное соединение A12: 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2(1H)-он



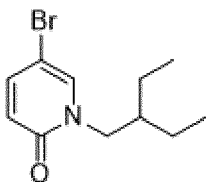
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения A1 (способ A), с применением 5-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2(1H)-она. Rt=1,01 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=304,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение A13: 1-(2-этилбутил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он





Стадия A13.1: 5-бром-1-(2-этилбутил)пиридин-2(1H)-он

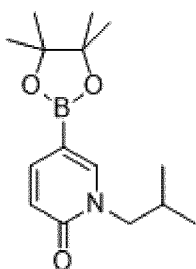


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии A1.1 (способ A) с применением 5-бромпиридин-2(1H)-она и 3-(бромметил)пентана. Rt=1,01 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=257,9/260,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

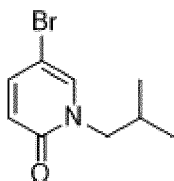
1-(2-Этилбутил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения A1 (способ A), с применением 5-бром-1-(2-этилбутил)пиридин-2(1H)-она (стадия A13.1). Rt=1,23 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=306,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение A14: 1-изобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он



Стадия A14.1: 5-бром-1-изобутилпиридин-2(1H)-он



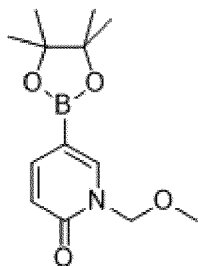
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии A1.1 (способ A), с применением 5-бромпиридин-2(1H)-она и 1-бром-2-

метилпропана. Rt=0,82 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=229,9/231,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

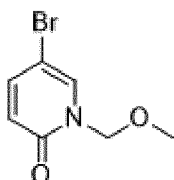
1-Изобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения A1 (способ A), с применением 5-бром-1-изобутилпиридин-2(1H)-она (стадия A14.1). Rt=1,08 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=278,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение A15: 1-(метоксиметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он



Стадия A15.1: 5-бром-1-(метоксиметил)пиридин-2(1H)-он

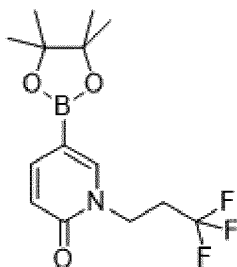


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии A1.1 (способ A), с применением 5-бромпиридин-2(1H)-она и бром(метокси)метана. Rt=0,57 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=217,9/219,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

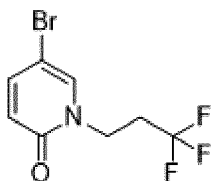
1-(Метоксиметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения A1 (способ A), с применением 5-бром-1-(метоксиметил)пиридин-2(1H)-она (стадия A15.1). Rt=0,87 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=266,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение A16: 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пиридин-2(1H)-он



Стадия A16.1: 5-бром-1-(3,3,3-трифторпропил)пиридин-2(1H)-он

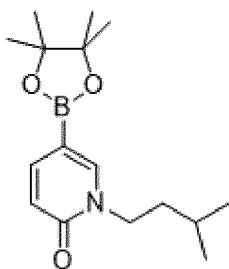


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии A1.1 (способ A), с применением 5-бромпиридин-2(1H)-она и 3-бром-1,1,1-трифторпропана. Rt=0,78 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=269,9/271,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

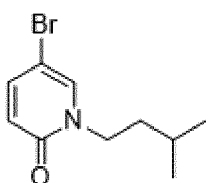
5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пиридин-2(1H)-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения A1 (способ A), с применением 5-бром-1-(3,3,3-трифторпропил)пиридин-2(1H)-она (стадия A16.1). Rt=1,04 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=318,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение A17: 1-изопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он



Стадия A17.1: 5-бром-1-изопентилпиридин-2(1H)-он

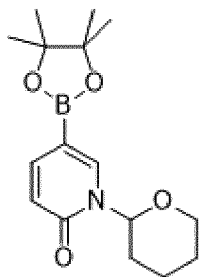


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии A1.1 (способ A), с применением 5-бромпиридин-2(1H)-она и 1-бром-3-метилбутана. Rt=0,94 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=244,0/246,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

1-Изопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он

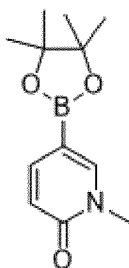
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения A1 (способ A), с применением 5-бром-1-изопентилпиридин-2(1H)-она (стадия A17.1). Rt=1,17 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=292,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение A18: 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он



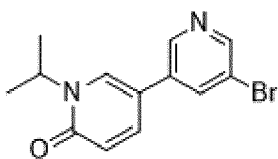
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения A1 (способ A), с применением 5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Rt=1,09 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=306,2 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение A19: 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он



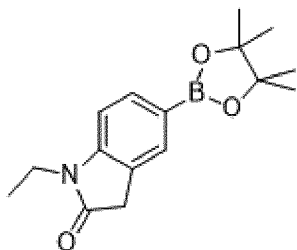
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения A1 (способ A), с применением 5-бром-1-метилпиридин-2(1H)-она. Rt=0,80 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=236,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение 2: 5'-бром-1-изопропил-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-он

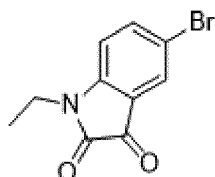


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения 1 (способ A), с применением 3,5-дибромпиридина и 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (промежуточное соединение A1 - способ A). Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (циклогексан/от 0 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневого твердого вещества. Rt=0,81 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=292,9/294,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение B1: 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

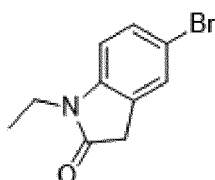


#### Стадия В1.1: 5-бром-1-этилиндолин-2,3-дион



В 25-мл круглодонной колбе растворяли 5-броминдолин-2,3-дион (158 мг, 0,699 ммоль) в DMF (5 мл). Добавляли  $K_2CO_3$  (145 мг, 1,049 ммоль) и этилиодид (0,062 мл, 0,769 ммоль). Полученную смесь нагревали и перемешивали при  $60^\circ C$  в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой, разбавляли с помощью EtOAc и насыщенного водного раствора  $NaHCO_3$  и обе фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (196 мг, 0,540 ммоль, выход 77%) в виде коричневого твердого вещества.  $R_t=0,92$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=253,9/255,9  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

#### Стадия В1.2: 5-бром-1-этилиндолин-2-он



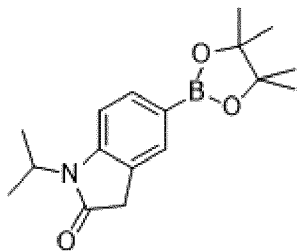
Во флакон для MW-обработки загружали 5-бром-1-этилиндолин-2,3-дион (стадия В1.1) (196 мг, 0,540 ммоль) в гидрате гидразина (1,5 мл). Флакон для MW-обработки герметизировали и полученную смесь нагревали и перемешивали при  $120^\circ C$  в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., концентрировали до сухого состояния и остаток разбавляли с помощью EtOAc. Органический слой промывали 1 н. HCl и солевым раствором, высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (153 мг, 0,510 ммоль, выход 94%).  $R_t=0,94$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=239,9/241,9  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

#### 1-Этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

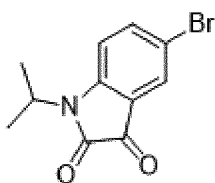
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения А1 (способ А), с применением 5-бром-1-этилиндолин-2-она

(стадия В1.2).  $R_t=1,11$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=288,1  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

Промежуточное соединение В2: 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

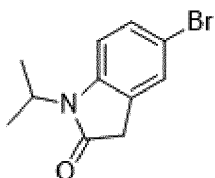


Стадия В2.1: 5-бром-1-изопропилиндолин-2,3-дион



Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.1, с применением 5-броминдолин-2,3-диона и 2-йодпропана с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневого твердого вещества.  $R_t=1,00$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=267,9/269,9  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

Стадия В2.2: 5-бром-1-изопропилиндолин-2-он

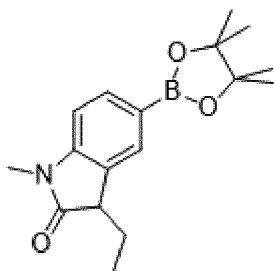


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.2 с применением 5-бром-1-изопропилиндолин-2,3-диона (стадия В2.1).  $R_t=1,03$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=253,9/256,0  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

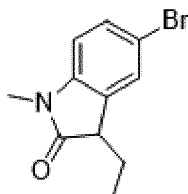
1-Изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения А1 (способ А), с применением 5-бром-1-изопропилиндолин-2-она (стадия В2.2) с получением указанного в заголовке продукта в виде темного масла.  $R_t=1,18$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=302,1  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

Промежуточное соединение В3: 3-этил-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он



Стадия В3.1: 5-бром-3-этил-1-метилиндолин-2-он

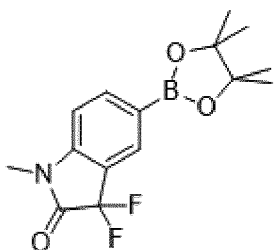


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии 1.1, с применением 5-бром-3-этилindoлин-2-она при 60°C в течение 2 часов. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (циклогексан/от 0 до 40% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневого твердого вещества. Rt=1,04 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=254,1/256,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

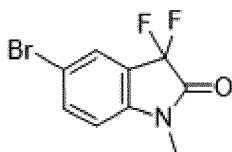
3-Этил-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения А3, с применением 5-бром-3-этил-1-метилиндолин-2-она (стадия В3.1). Реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля и полученный фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта в виде черного масла без дополнительной очистки. Rt=1,19 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=302,3 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение В4: 3,3-дифтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он



Стадия В4.1: 5-бром-3,3-дифтор-1-метилиндолин-2-он

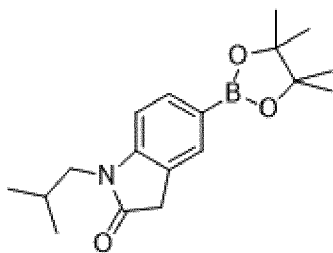


Перемешиваемый коричневый раствор 5-бром-1-метилиндолин-2,3-диона (500 мг, 2,083 ммоль) в DCM (10 мл) охлаждали до 0°C и в него медленно добавляли трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (1,152 мл, 3,12 ммоль) с последующим добавлением EtOH (0,036 мл, 0,625 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси и ее перемешивание в течение ночи при к. т. Добавляли трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (1,152 мл, 3,12 ммоль) и смесь перемешивали 8 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и обе фазы разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (циклогексан/от 0 до 50% EtOAc). Полученное твердое вещество разбавляли с помощью MeOH (2 мл), подвергали воздействию ультразвука, охлаждали до 0°C и фильтровали с получением указанного в заголовке продукта (183 мг, 0,698 ммоль) в виде бежевого твердого вещества. Rt=1,07 минуты (UPLC-MS); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,17 (s, 3 H) 7,22 (d, *J*=8,44 Гц, 1 H) 7,84 (d, *J*=8,44 Гц, 1 H) 8,01 (s, 1 H).

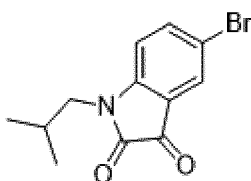
3,3-Дифтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения А3 с применением 5-бром-3,3-дифтор-1-метилиндолин-2-она (стадия В4.1) с получением указанного в заголовке продукта в виде черного масла без дополнительной очистки. Rt=1,22 минуты (UPLC-MS).

Промежуточное соединение В5: 1-изобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он



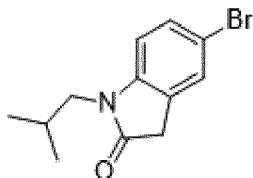
Стадия В5.1: 5-бром-1-изобутилиндоллин-2,3-дион





Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.1, с применением 5-броминдолин-2,3-диона и 1-йод-2-метилпропана с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневого твердого вещества без дополнительной очистки.  $R_t=1,10$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=281,9/283,9  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

Стадия В5.2: 5-бром-1-изобутилиндолин-2-он

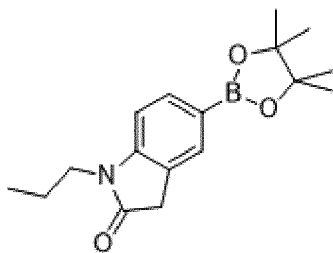


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.2, с применением 5-бром-1-изобутилиндолин-2,3-диона (стадия В5.1) с получением указанного в заголовке продукта без дополнительной очистки.  $R_t=1,11$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=268,0/270,0  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

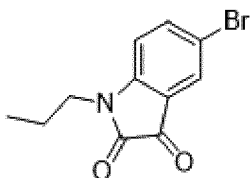
1-Изобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения А1 (способ А), с применением 5-бром-1-изобутилиндолин-2-она (стадия В5.2) с получением указанного в заголовке продукта без дополнительной очистки.  $R_t=1,25$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=316,1  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

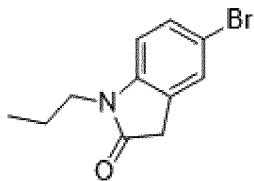
Промежуточное соединение В6: 1-пропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он



Стадия В6.1: 5-бром-1-пропилиндолин-2,3-дион



Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.1 с применением 5-броминдолин-2,3-диона и 1-йодпропана с получением указанного в заголовке продукта в виде темного твердого вещества без дополнительной очистки.  $R_t=1,01$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=267,9/269,9  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

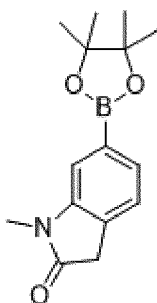
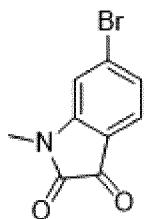
Стадия В6.2: 5-бром-1-пропилиндолин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.2, с применением 5-бром-1-пропилиндолин-2,3-диона (стадия В6.1) с получением указанного в заголовке продукта без дополнительной очистки. Rt=1,03 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=253,9/255,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

1-пропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

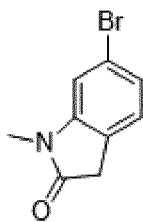
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения А1 (способ А), с применением 5-бром-1-пропилиндолин-2-она (стадия В6.2) с получением указанного в заголовке продукта без дополнительной очистки. Rt=1,18 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=302,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение В7: 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

Стадия В7.1: 6-бром-1-метилиндолин-2,3-дион

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.1, с применением 6-броминдолин-2,3-диона и метилиодида с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневого твердого вещества без дополнительной очистки. Rt=0,81 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=239,9/241,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Стадия В7.2: 6-бром-1-метилиндолин-2-он

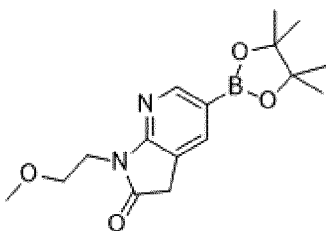


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.2 с применением 6-бром-1-метилиндолин-2,3-диона (стадия В7.1) с получением указанного в заголовке продукта без дополнительной очистки.  $R_t=0,85$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=225,9/227,9  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

1-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

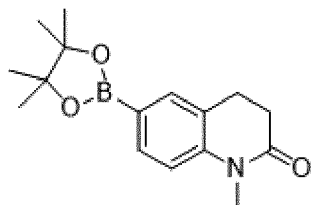
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения А1 (способ А), с применением 6-бром-1-метилиндолин-2-она (стадия В7.2) с получением указанного в заголовке продукта без дополнительной очистки.  $R_t=1,02$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=274,1  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

Промежуточное соединение В8: 1-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2(3Н)-он

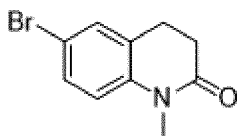


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения А1 (способ А), с применением 5-бром-1-(2-метоксиэтил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2(3Н)-она с получением указанного в заголовке продукта без дополнительной очистки.  $R_t=0,97$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=319,1  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

Промежуточное соединение В9: 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-он



Стадия В9.1: 6-бром-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-он

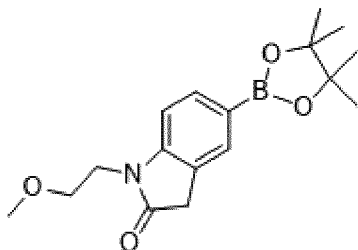


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии 1.1 (промежуточное соединение 1 - способ А) с применением 6-бром-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она при 60°C в течение 1 ч. Rt=0,92 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=239,9/241,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

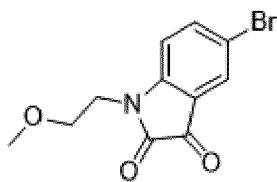
1-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения А1 (способ А), с применением 6-бром-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (стадия В9.1) при 90°C в течение 2 часов. Rt=1,10 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=288,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение В10: 1-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

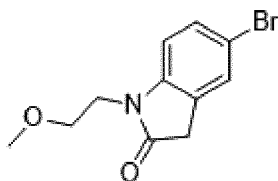


Стадия В10.1: 5-бром-1-(2-метоксиэтил)индолин-2,3-дион



Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.1, с применением 5-броминдолин-2,3-диона и 1-йод-2-метоксиэтана с получением указанного в заголовке продукта в виде оранжевого масла без любой дополнительной очистки. Rt=0,89 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=283,9/285,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Стадия В10.2: 5-бром-1-(2-метоксиэтил)индолин-2-он

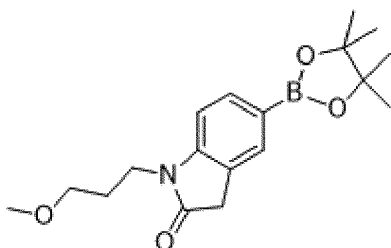


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.2, с применением 5-бром-1-(2-метоксиэтил)индолин-2,3-диона (стадия В10.1). Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/от 0 до 20% MeOH) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества. Rt=0,88 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=269,9/271,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

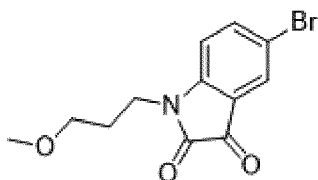
1-(2-Метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения А1 (способ А), с применением 5-бром-1-(2-метоксиэтил)индолин-2-она (стадия В10.2) с получением указанного в заголовке продукта без дополнительной очистки. Rt=1,05 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=317,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение В11: 1-(3-метоксипропил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

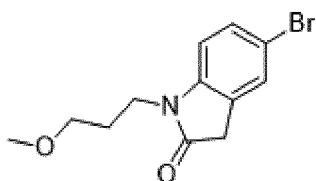


Стадия В11.1: 5-бром-1-(3-пропоксиэтил)индолин-2,3-дион



Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.1, с применением 5-броминдолин-2,3-диона и 1-бром-3-метоксипропана с получением указанного в заголовке продукта в виде красноватого твердого вещества после осуществления колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc от 0 до 70% EtOAc). Rt=0,94 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=299,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Стадия В11.2: 5-бром-1-(3-метоксипропил)индолин-2-он

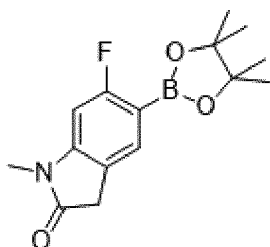


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.2, с применением 5-бром-1-(3-метоксипропил)индолин-2,3-диона (стадия В11.1). Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (циклогексан/от 0 до 60% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества. Rt=0,98 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=286,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

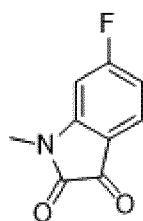
1-(3-Метоксипропил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения А1 (способ А), с применением 5-бром-1-(3-метоксипропил)индолин-2-она (стадия В11.2) с получением указанного в заголовке продукта без дополнительной очистки. Rt=1,13 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=332,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение В12: 6-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он



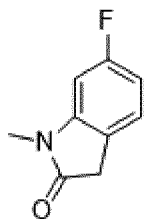
Стадия В12.1: 6-фтор-1-метилиндолин-2,3-дион



Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии 1.1 (промежуточное соединение 1 - способ А), с применением 6-фториндолин-2,3-диона. К реакционной смеси с целью улучшения растворимости 6-фториндолин-2,3-диона добавляли 5 мл DMF. Указанный в заголовке продукт получали в виде желтого твердого вещества без дополнительной очистки. Rt=0,66 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=180,0 [M+1]<sup>+</sup>

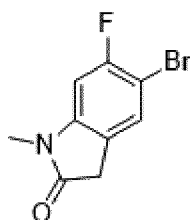
/ 197,0 [M+18]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Стадия В12.2: 6-фтор-1-метилиндолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.2, с применением 6-фтор-1-метилиндолин-2,3-диона (стадия В12.1) с получением указанного в заголовке продукта без дополнительной очистки. Rt=0,72 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=166,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Стадия В12.3: 5-бром-6-фтор-1-метилиндолин-2-он

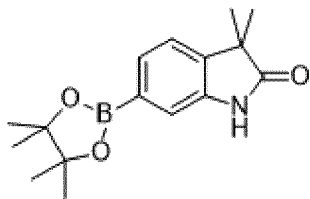


Раствор 6-фтор-1-метилиндолин-2-она (стадия В12.2) (255 мг, 1,235 ммоль) в DMF (10 мл) охлаждали до 0°C и добавляли NBS (286 мг, 1,606 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т., затем ее нагревали и перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, 0,1 М LiBr и солевого раствора. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (циклогексан/от 20 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (222 мг, 0,591 ммоль, выход 47,9%). Rt=0,87 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=243,9/245,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

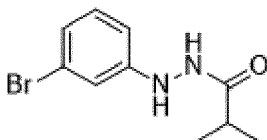
6-Фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения А3 с применением 5-бром-6-фтор-1-метилиндолин-2-она (стадия В12.3) с получением указанного в заголовке продукта без дополнительной очистки. Rt=1,02 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=292,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение В13: 3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

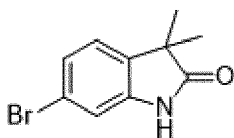


Стадия В13.1: N'-(3-бромфенил)изобутирогидразид



К перемешиваемой смеси гидрохлорида 3-бромфенилгидразина (6,10 г, 27,3 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли TEA (7,69 мл, 54,6 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли изомасляный ангидрид (4,90 мл, 28,7 ммоль) при 0-5°C в течение 10 мин. Обеспечивали нагревание полученной смеси и ее перемешивание при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали между EtOAc (2×100 мл) и водой (2×100 мл). Органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали несколько раз из Et<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке продукта (6,20 г, 23,87 ммоль, выход 87%) в виде слегка желтого твердого вещества. Rt=0,85 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=257,0/259,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS); ESI-MS=254,9/256,9 [M+1]<sup>-</sup> (UPLC-MS).

Стадия В13.2: 6-бром-3,3-диметилиндолин-2-он



Перемешиваемую смесь N'-(3-бромфенил)изобутирогидразида (стадия В13.1) (6,20 г, 23,87 ммоль) и CaH<sub>2</sub> (1,51 г, 35,8 ммоль) нагревали и перемешивали 25 мин. при 180°C, затем 15 мин. при 210°C и наконец 30 мин. при 230°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и прекращали реакцию. К реакционной смеси в виде твердого вещества добавляли по каплям смесь 1:1 MeOH/вода (40 мл) (выделение газа). После прекращения выделения газа добавляли концентрированную HCl до pH 1. Добавляли воду (20 мл) и смесь нагревали и перемешивали 1 ч. при 100°C. Смесь охлаждали до 0°C и pH доводили до 3 с помощью 5 н. NaOH. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×60 мл). Объединенные органические слои промывали водой (60 мл) и солевым раствором (60 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан от 1:9 до 1:0) с получением указанного в заголовке продукта (1,22 г, 5,03

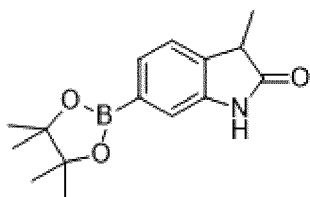


ммоль, выход 21,1%) в виде белого твердого вещества.  $R_t=0,93$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=239,8/242,0  $[M+1]^+$  (UPLC-MS); ESI-MS=237,9/239,9  $[M+1]^-$  (UPLC-MS); TLC (EtOAc/Гептан 1:2)  $R_f=0,25$ .

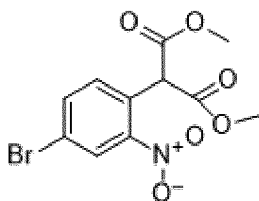
3,3-Диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения A1 (способ А), с применением 6-бром-3,3-диметилиндолин-2-она (стадия В13.2).  $R_t=1,03$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=288,0  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

Промежуточное соединение В14: 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

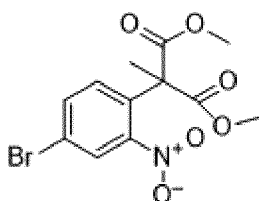


Стадия В14.1: диметил-2-(4-бром-2-нитрофенил)малонат



К перемешиваемому раствору диметилмалоната (0,783 мл, 6,82 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (1,885 г, 13,64 ммоль) с последующим добавлением 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (1 г, 4,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 часов. Смесь выливали в смесь льда/2 н. HCl и перемешивали до выпадения осадка. Полученное твердое вещество отфильтровывали с получением указанного в заголовке продукта (1,50 г, 4,29 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества.  $R_t=1,02$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=331,8/333,9  $[M+1]^+$  (UPLC-MS); ESI-MS=329,9/332,0  $[M-1]^-$  (UPLC-MS).

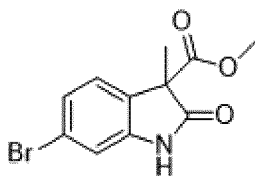
Стадия В14.2: диметил-2-(4-бром-2-нитрофенил)-2-метилмалонат



К перемешиваемому раствору диметил-2-(4-бром-2-нитрофенил)малоната (стадия В14.1) (1,50 г, 4,52 ммоль) в DMF (20 мл), охлажденному до  $0^\circ C$ , добавляли  $K_2CO_3$  (0,687 г, 4,97 ммоль) с последующим добавлением метилиодида (0,325 мл, 5,19 ммоль).

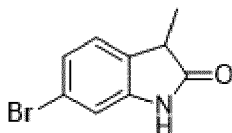
Обеспечивали нагревание реакционной смеси и перемешивание при к. т. в течение 2 часов. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и солевого раствора и обе фазы разделяли. Органический слой еще раз промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (1,85 г, 4,01 ммоль, выход 89%) в виде желтого масла. Rt=1,04 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=346,0/347,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Стадия В14.3: метил-6-бром-3-метил-2-оксоиндолин-3-карбоксилат



Диметил-2-(4-бром-2-нитрофенил)-2-метилмалонат (стадия В14.2) (1,85 г, 4,01 ммоль) растворяли в AcOH (10 мл). Добавляли железо (0,672 г, 12,03 ммоль) и реакционную смесь нагревали и перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли с помощью DCM и солевого раствора и обе фазы разделяли. Органический слой еще раз промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (1,53 г, 4,15 ммоль, количественный выход) в виде бежевого твердого вещества. Rt=0,88 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=283,9/285,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS); ESI-MS=281,9/283,9 [M-1]<sup>-</sup> (UPLC-MS).

Стадия В14.4: 6-бром-3-метилиндолин-2-он

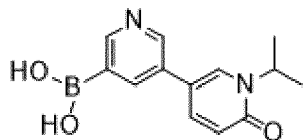


Метил-6-бром-3-метил-2-оксоиндолин-3-карбоксилат (стадия В14.3) (1,54 г, 4,17 ммоль) растворяли в TFA (3,7 мл, 48,0 ммоль). Добавляли H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,370 мл, 6,59 ммоль) и реакционную смесь нагревали и перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Смесь разбавляли льдом/водой и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Произошло выпадение осадка. Полученное твердое вещество отфильтровывали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (961 мг, 4,04 ммоль, выход 97%) в виде коричневого прозрачного твердого вещества. Rt=0,83 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=225,9/227,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS); ESI-MS=224,1/225,9 [M-1]<sup>-</sup> (UPLC-MS).

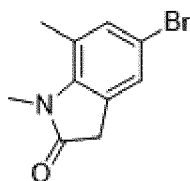
3-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения А1 (способ А), с применением 6-бром-3-метилиндолин-2-она (стадия В14.4). Rt=0,99 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=274,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

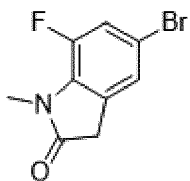
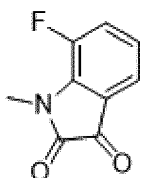
Промежуточное соединение 3: (1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-

бипиридин]-5-ил)бороновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения A1 (способ А), с применением 5'-бром-1-изопропил-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-она, промежуточного соединения 2, с получением указанного в заголовке продукта в виде темного твердого вещества без любой дополнительной очистки. Rt=0,42 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=259,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение B15: 5-бром-1,7-диметилиндолин-2-он

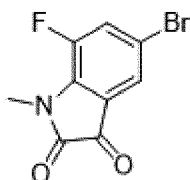
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии B1.2, с применением 5-бром-1,7-диметилиндолин-2,3-диона. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/от 0 до 20% MeOH) с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества. Rt=0,93 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=239,9/241,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,55 (s, 2 H) 7,26 (d, *J*=6,72 Гц, 2 H).

Промежуточное соединение B16: 5-бром-7-фтор-1-метилиндолин-2-онСтадия B16.1: 7-фтор-1-метилиндолин-2,3-дион

К перемешиваемому раствору 7-фториндолин-2,3-диона (500 мг, 3,03 ммоль) в DMF (5 мл) последовательно добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (502 мг, 3,63 ммоль) и метилиодид (0,199 мл, 3,18 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь гасили водой, разбавляли с помощью EtOAc и насыщенного водного раствора

NaHCO<sub>3</sub> и обе фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (497 мг, 2,219 ммоль, выход 73,3%) в виде желтого твердого вещества. Rt=0,69 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=179,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Стадия В16.2: 5-бром-7-фтор-1-метилиндолин-2,3-дион

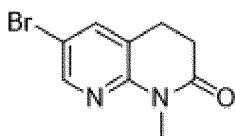


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В12.3, с применением 7-фтор-1-метилиндолин-2,3-диона (стадия В16.1) при 80°C в течение ночи. Rt=0,89 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=257,9/260,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

5-Бром-7-фтор-1-метилиндолин-2-он

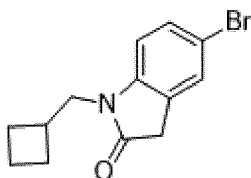
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.2, с применением 5-бром-7-фтор-1-метилиндолин-2,3-диона (стадия В16.2). Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/от 0 до 20% MeOH) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества. Rt=0,92 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=243,9/245,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,27 (d, *J*=2,81 Гц, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 7,33 (d, *J*=1,47 Гц, 1 H) 7,50 (dd, *J*=11,25, 1,59 Гц, 1 H).

Промежуточное соединение В17: 6-бром-1-метил-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-он

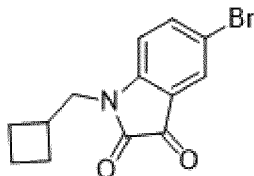


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В16.1, с применением 6-бром-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-она при к. т. в течение ночи с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого масла без любой дополнительной очистки. Rt=0,84 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=240,9/242,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение В18: 5-бром-1-(циклобутилметил)индолин-2-он, (Z)-5-бром-1-(циклобутилметил)-3-гидразоноиндолин-2-он



Стадия В18.1: 5-бром-1-(циклобутилметил)индолин-2,3-дион

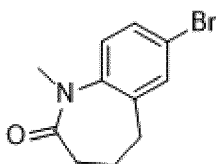


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.1, с применением 5-броминдолин-2,3-диона и (бромметил)циклобутана.  $R_t=1,15$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=294,0/296,1  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

5-Бром-1-(циклобутилметил)индолин-2-он, (Z)-5-бром-1-(циклобутилметил)-3-гидразоноиндолин-2-он

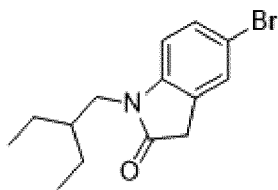
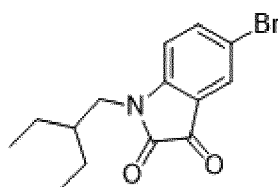
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.2, с применением 5-бром-1-(циклобутилметил)индолин-2,3-диона (стадия В18.1).  $R_t=1,17$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=279,9/281,9  $[M+1]^+$  (UPLC-MS); ESI-MS=278,0/279,9  $[M-1]^-$  (UPLC-MS).

Промежуточное соединение В19: 7-бром-1-метил-4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-он



К перемешиваемому раствору 7-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-она (200 мг, 0,833 ммоль) в DMF (7 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaH 60% в минеральном масле (50,0 мг, 1,249 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли метилиодид (0,078 мл, 1,249 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь гасили водой, разбавляли с помощью EtOAc и насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и обе фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (304 мг, 0,837 ммоль, количественный выход) в виде желтого масла.  $R_t=0,94$  минуты (UPLC-MS); ESI-MS=253,9/255,9  $[M+1]^+$  (UPLC-MS).

Промежуточное соединение В20: 5-бром-1-(2-этилбутил)индолин-2-он, (Z)-5-бром-

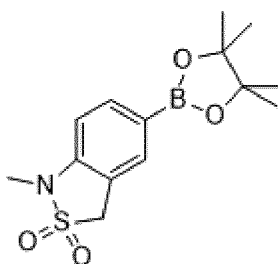
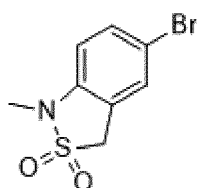
1-(2-этилбутил)-3-гидразоноиндолин-2-онСтадия В20.1: 5-бром-1-(2-этилбутил)индолин-2,3-дион

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.1, с применением 5-броминдолин-2,3-диона и 3-(бромметил)пентана. Rt=1,27 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=310,1/312,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

5-Бром-1-(2-этилбутил)индолин-2-он, (Z)-5-бром-1-(2-этилбутил)-3-гидразоноиндолин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.2, с применением 5-бром-1-(2-этилбутил)индолин-2,3-диона (стадия В20.1). Rt=1,28 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=295,9/297,9 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS).

Промежуточное соединение В21: 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-2,2-диоксид

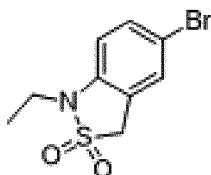
Стадия В21.1: 5-бром-1-метил-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-2,2-диоксид

Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.1, с применением 5-бром-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-2,2-диоксида и метилиодида при к. т. в течение 3 часов. Rt=0,88 минуты (UPLC-MS).

1-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-2,2-диоксид

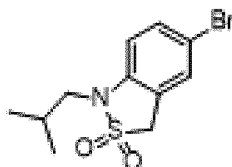
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения А1 (способ А), с применением 5-бром-1-метил-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-2,2-диоксида (стадия В21.1) при 90°C в течение 2 часов. Rt=1,11 минуты (UPLC-MS).

Промежуточное соединение С1: 5-бром-1-этил-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-2,2-диоксид



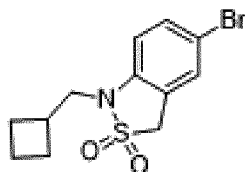
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.1, с применением 5-бром-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-2,2-диоксида и этилиодида при к. т. в течение 3 часов. Rt=1,00 минуты (UPLC-MS).

Промежуточное соединение С2: 5-бром-1-изобутил-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-2,2-диоксид



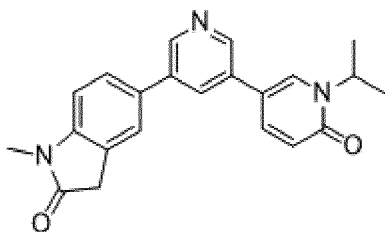
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.1, с применением 5-бром-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-2,2-диоксида и 1-йод-2-метилпропана при к. т. в течение 3 часов. Rt=1,17 минуты (UPLC-MS)

Промежуточное соединение С3: 5-бром-1-(циклобутилметил)-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-2,2-диоксид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной на стадии В1.1, с применением 5-бром-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-2,2-диоксида и (бромметил)циклобутана при к. т. в течение 3 часов. Rt=1,21 минуты (UPLC-MS).

Пример 1: 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-

метилиндолин-2-онСпособ А

К перемешиваемому раствору 5-(5-бромпиридин-3-ил)-1-метилиндолин-2-она (промежуточное соединение 1 - способ А) (3,8 г, 12,53 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (промежуточное соединение А1 - способ А) (7,26 г, 13,79 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (917 мг, 1,253 ммоль) и 2 М К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> (12,53 мл, 25,07 ммоль). Смесь нагревали и перемешивали при 80°С в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc. Полученный фильтрат разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и с помощью EtOAc и обе фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Палладий удаляли из остатка с использованием 500-мг тиоловых картриджей. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/от 0 до 20% MeOH). Полученное коричневое масло растирали в порошок в MeOH, подвергали воздействию ультразвука, отфильтровывали и высушивали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Неочищенные фракции объединяли и концентрировали, полученное бежевое твердое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH, от 0 до 20% MeOH). Очищенные фракции объединяли и концентрировали, осаждали в MeOH, фильтровали и высушивали при HV с получением белого твердого вещества. Очищенные твердые вещества смешивали с получением указанного в заголовке продукта (1,51 г, 4,20 ммоль, выход 33%) в виде белого твердого вещества. Rt=0,75 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=360,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (d, J=6,85 Гц, 6 H) 3,18 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 5,13 (quin, J=6,85 Гц, 1 H) 6,53 (d, J=9,41 Гц, 1 H) 7,09-7,17 (m, 1 H) 7,73-7,82 (m, 2 H) 7,96 (dd, J=9,41, 2,69 Гц, 1 H) 8,16-8,23 (m, 2 H) 8,79 (t, J=2,20 Гц, 2 H).

Способ В

К бежевой суспензии 5-(5-бромпиридин-3-ил)-1-метилиндолин-2-она (промежуточное соединение 1 - способ В) (91 г, 300 ммоль) в диоксане (1,25 л, предварительно дегазированном при 45°С в течение 10 мин. с использованием впускного отверстия для N<sub>2</sub>) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли последовательно 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (промежуточное соединение А1 - способ В) (87 г, 330 ммоль) и комплекс PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12,26 г, 15,01 ммоль).



Добавляли раствор  $K_2CO_3$  (83 г, 600 ммоль) в воде (225 мл, предварительно дегазированной под вакуумом и продутой с помощью  $N_2$ ) и полученную смесь нагревали и перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до  $15^\circ C$  и осторожно гасили с помощью водного раствора  $NaHCO_3$  (1,5 л) и воды (3 л) при интенсивном перемешивании. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5 л). Органический слой промывали водой ( $2 \times 2$  л) и солевым раствором (2 л). Водную фазу снова подвергали экстракции с помощью EtOAc (5 л). Объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до объема 2 л. Добавляли силикагель (250 г), перемешивали при  $45^\circ C$  в течение 10 мин. и фильтровали через слой силикагеля (250 г). Слой промывали с помощью EtOAc (приблизительно 3 л) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема 2 л. К коричневому раствору добавляли активный уголь (20 г), нагревали до  $70^\circ C$ , концентрировали при пониженном давлении до объема 2 л и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат удаляли. Слой промывали с помощью MeOH (15 л) и полученный желтый фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема 10 л. Получали тонкодисперсную суспензию. Бежево-желтое твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали до объема 1 л при пониженном давлении. Темно-коричневую суспензию отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (3 кг  $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2/MeOH$  10:1) и растирали в EtOAc с получением бежево-коричневатого твердого вещества. Все твердые вещества объединяли и растворяли в MeOH. Добавляли активный уголь и полученную смесь нагревали и перемешивали с обратным холодильником, фильтровали через слой силикагеля и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Добавляли MeOH (3 л) и 150 г палладиевого поглотителя (REAXA Quadrasil MTU предварительно промытого с помощью MeOH (3 л)) и полученную смесь нагревали и перемешивали в течение 1,5 ч. при  $55^\circ C$ , фильтровали и полученный фильтрат охлаждали до к. т. и концентрировали до объема приблизительно 0,7 л при пониженном давлении. Бежевую суспензию охлаждали до  $4^\circ C$ , отфильтровывали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (42,9 г, 113 ммоль, выход 37,7%) в виде бежевого твердого моногидрата.  $Mp$ :  $209,8^\circ C$  -  $210,3^\circ C$ ; Pd-анализ: 7 ppm (+/- 25%);  $Rt=0,75$  минуты (LC-MS 2); ESI-MS=360,2  $[M+H]^+$  (UPLC-MS).

**Анализы XRPD, TGA и DSC кристаллического моногидрата 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она**

Анализ XRPD свободного основания кристаллического моногидрата 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она проводили при следующих экспериментальных условиях:

<b>Способ XRPD</b>	
Прибор	Bruker D8 Discover
Излучение	CuK $\alpha$ (30 кВ, 40 мА)
Детектор	Площадной детектор HI-STAR
Диапазон сканирования	2°-40° (значение 2-тета)

Анализ DSC проводили при следующих экспериментальных условиях:

<b>Способ DSC</b>	
Прибор	DSC Q2000 от TA Instruments
Диапазон температуры	40°C - 300°C при 10°C/мин.
Масса образца	1-2 мг
Тигель для образцов	Алюминиевый, закрытый
Поток азота	50 мл/мин.

Анализ TGA проводили при следующих экспериментальных условиях:

<b>Способ TGA</b>	
Прибор	DSC Q5000 от TA Instruments
Способ	Достижение равновесия при 30°C; температура сканирования 30°C - 300°C при 10°C/мин.
Масса образца	1-2 мг
Поток азота	25 мл/мин.

Свободное основание моногидрата 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она получали в виде кристалла согласно процедуре, описанной выше (способ В).

Кристаллический моногидрат 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она анализировали с помощью XRPD. Перечень наиболее значимых 2-тета-пиков согласно порошковой рентгеновской дифрактограмме с допустимыми отклонениями  $\pm 0,5$  для формы, представляющей собой моногидрат 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она (включая низкие/слабые пики для информации). Примечание: данный перечень пиков не является исчерпывающим, но представлен исключительно "*inter alia*".

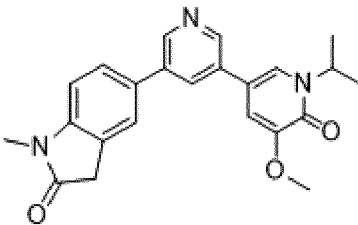
<b>Угол (градусов 2-тета)</b>	<b>Интенсивность</b>		<b>Угол (градусов 2-тета)</b>	<b>Интенсивность</b>	
	<b>%</b>			<b>%</b>	
9,5	Высокая		17,7	Высокая	
11,7	Высокая		18,9	Низкая	
14,2	Низкая		20,2	Высокая	

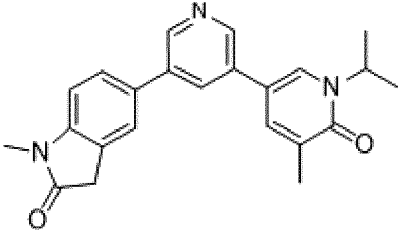
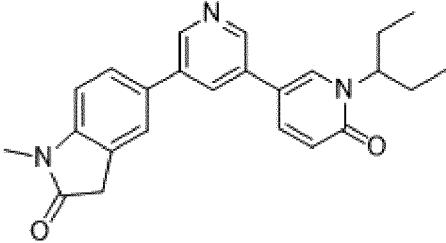
14,8	Средняя	21,3	Низкая
16,0	Высокая	24,7	Средняя
17,0	Низкая	26,6	Низкая

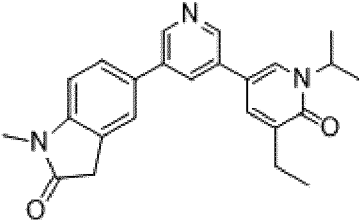
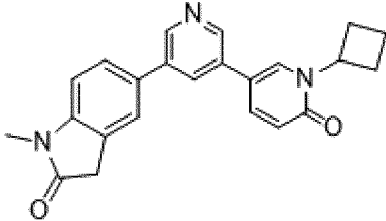
Кристаллическое свободное основание моногидрата 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она анализировали с помощью DSC, и было обнаружено, что имеется две эндотермы: первая широкая эндотерма при 60-120°C, соответствующая дегидратации соединения, затем - вторая резкая эндотерма плавления при температуре приблизительно 209°C (см. фигуру 3). Анализ TGA продемонстрировал потерю веса 2,7% при исходной температуре приблизительно 40°C (см. фигуру 2).

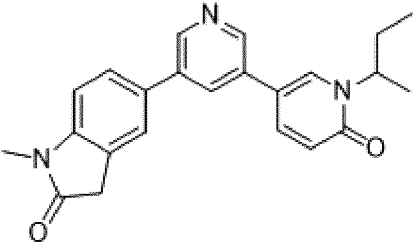
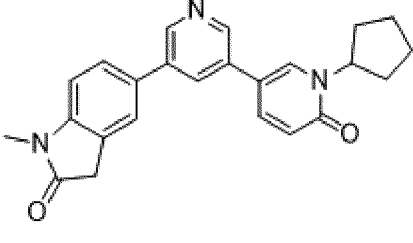
Примеры 2-19. Соединения, перечисленные в таблице 1, получали аналогично процедуре, описанной в примере 1, с применением промежуточного соединения 1 (способ А) и соответствующих промежуточных соединений А2 - А19, описанных выше.

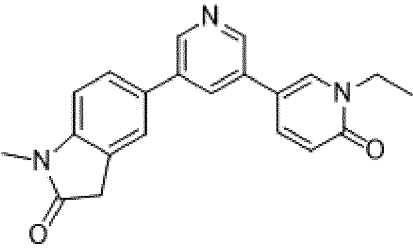
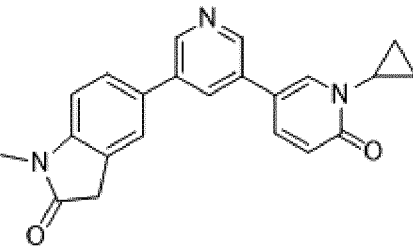
Таблица 1

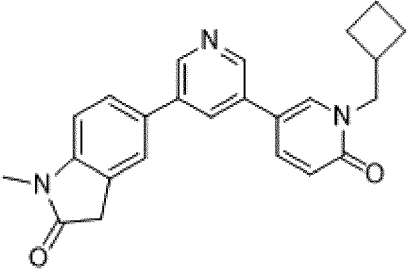
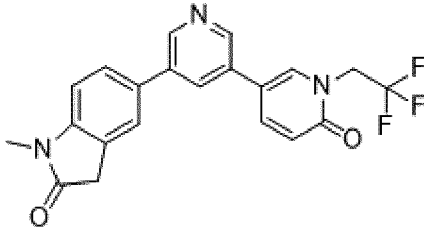
Пример	Промежуточное соединение	Соединение 1Н ЯМР (растворитель, δ)	UPLC-MS
2	А2	 <p>5-(1'-изопропил-5'-метокси-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,39 (d, <i>J</i>=6,85 Гц, 6 H) 3,19 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 5,18 (quin, <i>J</i>=6,79 Гц, 1 H) 7,14 (d, <i>J</i>=8,80 Гц, 1 H) 7,27 (d, <i>J</i>=2,20 Гц, 1 H) 7,74-7,81 (m, 3 H) 8,22 (t, <i>J</i>=2,14 Гц, 1 H) 8,79 (d, <i>J</i>=2,08 Гц, 1 H) 8,84 (d, <i>J</i>=2,08 Гц, 1 H)</p>	Rt=0,75 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=390,1 [M+1] <sup>+</sup> (UPLC-MS)

3	A3	 <p>5-(1'-изопропил-5'-метил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,40 (d, <i>J</i>=6,85 Гц, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 3,19 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 5,18 (quin, <i>J</i>=6,82 Гц, 1 H) 7,14 (d, <i>J</i>=8,68 Гц, 1 H) 7,74-7,81 (m, 2 H) 7,89 (s, 1 H) 8,07 (d, <i>J</i>=2,32 Гц, 1 H) 8,16-8,23 (m, 1 H) 8,79 (dd, <i>J</i>=8,93, 1,96 Гц, 2 H)</p>	<p>Rt=0,81 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=374,2 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>
4	A4	 <p>1-метил-5-(6'-оксо-1'-(пентан-3-ил)-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 0,77 (t, <i>J</i>=7,34 Гц, 6 H) 1,72-1,94 (m, 4 H) 3,18 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 4,81 (br. s., 1 H) 6,55 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,13 (d, <i>J</i>=8,68 Гц, 1 H) 7,79 (d, <i>J</i>=4,40 Гц, 2 H) 7,97 (dd, <i>J</i>=9,48, 2,63 Гц, 1 H) 8,09 (d, <i>J</i>=2,57 Гц, 1 H) 8,19 (t, <i>J</i>=2,08 Гц, 1 H) 8,79 (t, <i>J</i>=1,90 Гц, 2 H)</p>	<p>Rt=0,84 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=388,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>

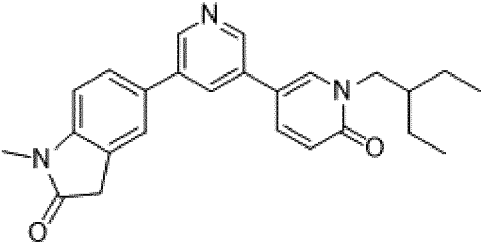
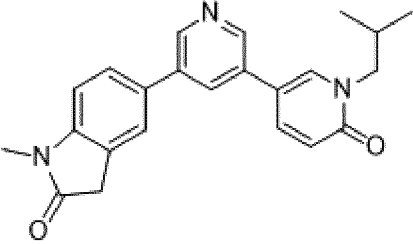
5	A5	 <p>5-(5'-этил-1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,18 (t, <i>J</i>=7,46 Гц, 3 H) 1,40 (d, <i>J</i>=6,85 Гц, 6 H) 3,19 (s, 3 H) 3,30-3,36 (m, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 5,19 (quin, <i>J</i>=6,85 Гц, 1 H) 7,14 (d, <i>J</i>=8,68 Гц, 1 H) 7,78 (t, <i>J</i>=2,57 Гц, 3 H) 8,06 (d, <i>J</i>=2,57 Гц, 1 H) 8,20 (t, <i>J</i>=2,14 Гц, 1 H) 8,79 (dd, <i>J</i>=8,99, 2,14 Гц, 2 H)</p>	<p>R<sub>t</sub>=0,89 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=388,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>
6	A6	 <p>5-(1'-циклобутил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,73-1,86 (m, 2 H) 2,34 (m, 3 H) 2,68 (s, 1 H) 3,19 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 5,06-5,22 (m, 1 H) 6,51 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,14 (d, <i>J</i>=8,56 Гц, 1 H) 7,76-7,81 (m, 2 H) 7,97 (dd, <i>J</i>=9,41, 2,57 Гц, 1 H) 8,21-8,25 (m, 2 H) 8,81 (dd, <i>J</i>=5,07, 2,02 Гц, 2 H)</p>	<p>R<sub>t</sub>=0,77 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=372,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>

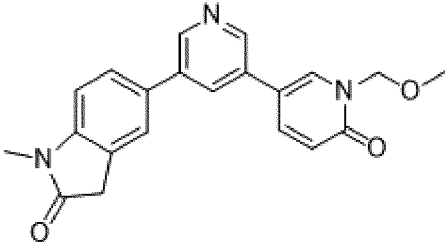
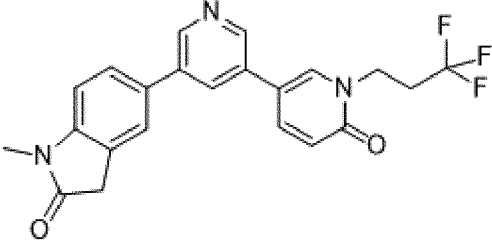
7	A7	 <p>5-(1'-(втор-бутил)-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 0,80 (t, <i>J</i>=7,34 Гц, 3 H) 1,39 (d, <i>J</i>=6,85 Гц, 3 H) 1,71-1,95 (m, 2 H) 3,18 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 4,86-5,04 (m, 1 H) 6,54 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,14 (d, <i>J</i>=8,68 Гц, 1 H) 7,72-7,84 (m, 2 H) 7,96 (dd, <i>J</i>=9,48, 2,63 Гц, 1 H) 8,15 (d, <i>J</i>=2,57 Гц, 1 H) 8,20 (t, <i>J</i>=2,14 Гц, 1 H) 8,79 (s, 2 H)</p>	<p>Rt=0,79 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=374,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>
8	A8	 <p>5-(1'-циклопентил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,67 (br. s., 2 H) 1,89 (br. s., 4 H) 2,02 (br. s., 2 H) 3,19 (d, <i>J</i>=5,26 Гц, 3 H) 3,66 (d, <i>J</i>=4,89 Гц, 2 H) 5,03-5,23 (m, 1 H) 6,54 (dd, <i>J</i>=9,41, 5,38 Гц, 1 H) 7,07-7,20 (m, 1 H) 7,77 (d, <i>J</i>=4,89 Гц, 2 H) 7,95 (d, <i>J</i>=9,05 Гц, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,79 (br. s., 2 H)</p>	<p>Rt=0,83 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=386,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>

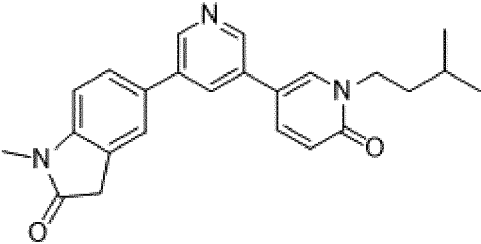
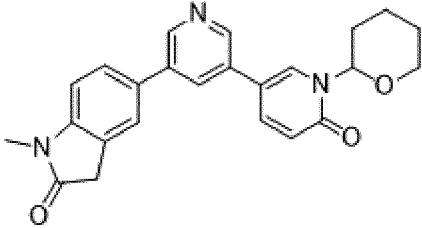
9	A9	 <p>5-(1'-этил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,30 (t, <i>J</i>=7,15 Гц, 3 H) 3,19 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 4,02 (q, <i>J</i>=7,13 Гц, 2 H) 6,53 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,14 (d, <i>J</i>=8,56 Гц, 1 H) 7,74-7,81 (m, 2 H) 8,01 (dd, <i>J</i>=9,48, 2,63 Гц, 1 H) 8,22 (t, <i>J</i>=2,02 Гц, 1 H) 8,37 (d, <i>J</i>=2,57 Гц, 1 H) 8,74-8,82 (m, 2 H)</p>	<p>Rt=0,67 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=346,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>
10	A10	 <p>5-(1'-циклопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 0,97-1,06 (m, 4 H) 3,18 (s, 3 H) 3,37-3,46 (m, 1 H) 3,65 (s, 2 H) 6,52 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,13 (d, <i>J</i>=8,68 Гц, 1 H) 7,75-7,81 (m, 2 H) 7,96 (dd, <i>J</i>=9,41, 2,57 Гц, 1 H) 8,01 (d, <i>J</i>=2,45 Гц, 1 H) 8,18-8,22 (m, 1 H) 8,75-8,80 (m, 2 H)</p>	<p>Rt=0,68 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=358,2 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>

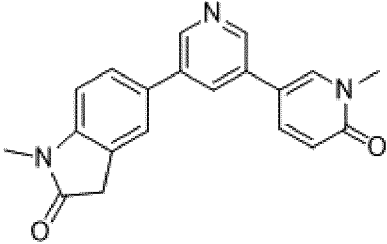
11	A11	 <p>5-(1'-(циклобутилметил)-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,78-1,91 (m, 4 H) 1,91-2,00 (m, 2 H) 2,73-2,86 (m, 1 H) 3,19 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 4,04 (d, <i>J</i>=7,46 Гц, 2 H) 6,53 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,14 (d, <i>J</i>=8,68 Гц, 1 H) 7,72-7,82 (m, 2 H) 8,00 (dd, <i>J</i>=9,48, 2,63 Гц, 1 H) 8,19 (t, <i>J</i>=2,02 Гц, 1 H) 8,34 (d, <i>J</i>=2,57 Гц, 1 H) 8,78 (dd, <i>J</i>=7,95, 2,08 Гц, 2 H)</p>	<p>Rt=0,84 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=386,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>
12	A12	 <p>1-метил-5-(6'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 3,19 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 4,92 (q, <i>J</i>=9,09 Гц, 2 H) 6,66 (d, <i>J</i>=9,54 Гц, 1 H) 7,14 (d, <i>J</i>=8,80 Гц, 1 H) 7,75-7,80 (m, 2 H) 8,12 (dd, <i>J</i>=9,60, 2,63 Гц, 1 H) 8,19 (t, <i>J</i>=2,14 Гц, 1 H) 8,33-8,40 (m, 1 H) 8,75 (d, <i>J</i>=2,08 Гц, 1 H) 8,83 (d, <i>J</i>=2,08 Гц, 1 H)</p>	<p>Rt=0,78 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=400,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>



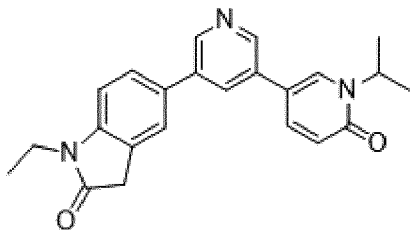
13	A13	 <p>5-(1'-(2-этилбутил)-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 0,87 (t, <i>J</i>=7,21 Гц, 6 H) 1,22-1,36 (m, 4 H) 1,79-1,94 (m, 1 H) 3,15-3,22 (m, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 3,91 (d, <i>J</i>=7,21 Гц, 2 H) 6,53 (d, <i>J</i>=9,29 Гц, 1 H) 7,14 (d, <i>J</i>=8,31 Гц, 1 H) 7,77 (br. s., 2 H) 8,01 (d, <i>J</i>=9,54 Гц, 1 H) 8,19 (d, <i>J</i>=1,96 Гц, 1 H) 8,28 (br. s., 1 H) 8,74-8,81 (m, 2 H)</p>	<p>Rt=0,94 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=402,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>
14	A14	 <p>5-(1'-(изобутил)-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 0,90 (d, <i>J</i>=6,72 Гц, 6 H) 2,17 (quin, <i>J</i>=6,89 Гц, 1 H) 3,18 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 3,83 (d, <i>J</i>=7,58 Гц, 2 H) 6,54 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,14 (d, <i>J</i>=8,68 Гц, 1 H) 7,72-7,82 (m, 2 H) 8,02 (dd, <i>J</i>=9,48, 2,63 Гц, 1 H) 8,20 (t, <i>J</i>=2,14 Гц, 1 H) 8,30 (d, <i>J</i>=2,57 Гц, 1 H) 8,78 (dd, <i>J</i>=5,99, 1,96 Гц, 2 H)</p>	<p>Rt=0,80 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=374,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>

15	A15	 <p>5-(1'-(метоксиметил)-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 3,18 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 3,65 (s, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 6,59 (d, <i>J</i>=9,54 Гц, 1 H) 7,14 (d, <i>J</i>=8,56 Гц, 1 H) 7,73-7,84 (m, 2 H) 8,07 (dd, <i>J</i>=9,54, 2,69 Гц, 1 H) 8,22 (t, <i>J</i>=2,08 Гц, 1 H) 8,35 (d, <i>J</i>=2,69 Гц, 1 H) 8,81 (d, <i>J</i>=2,08 Гц, 1 H) 8,78 (d, <i>J</i>=2,20 Гц, 1 H)</p>	<p>Rt=0,65 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=362,2 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>
16	A16	 <p>1-метил-5-(6'-оксо-1'-(3,3,3-трифторпропил)-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 2,74-2,92 (m, 2 H) 3,19 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 4,25 (t, <i>J</i>=7,21 Гц, 2 H) 6,57 (d, <i>J</i>=9,54 Гц, 1 H) 7,14 (d, <i>J</i>=8,80 Гц, 1 H) 7,72-7,82 (m, 2 H) 8,06 (dd, <i>J</i>=9,54, 2,57 Гц, 1 H) 8,22 (t, <i>J</i>=2,14 Гц, 1 H) 8,40 (d, <i>J</i>=2,57 Гц, 1 H) 8,80 (dd, <i>J</i>=6,85, 2,08 Гц, 2 H)</p>	<p>Rt=0,79 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=414,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>

17	A17	 <p>5-(1'-изопентил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 0,95 (d, <math>J=5,99</math> Гц, 6 H) 1,53-1,67 (m, 3 H) 3,18 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 3,94-4,05 (m, 2 H) 6,52 (d, <math>J=9,41</math> Гц, 1 H) 7,14 (d, <math>J=8,68</math> Гц, 1 H) 7,74-7,82 (m, 2 H) 8,00 (dd, <math>J=9,41, 2,69</math> Гц, 1 H) 8,20 (t, <math>J=2,08</math> Гц, 1 H) 8,35 (d, <math>J=2,69</math> Гц, 1 H) 8,78 (t, <math>J=2,45</math> Гц, 2 H)</p>	<p>Rt=0,89 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=388,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>
18	A18	 <p>1-метил-5-(6'-оксо-1'-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-он (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 1,49-1,60 (m, 1 H) 1,60-1,82 (m, 3 H) 1,82-1,99 (m, 2 H) 3,15-3,22 (m, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 3,67-3,74 (m, 1 H) 4,10 (d, <math>J=11,37</math> Гц, 1 H) 5,82-5,93 (m, 1 H) 6,58 (d, <math>J=9,54</math> Гц, 1 H) 7,14 (d, <math>J=8,68</math> Гц, 1 H) 7,74-7,83 (m, 2 H) 8,01 (dd, <math>J=9,48, 2,63</math> Гц, 1 H) 8,13 (d, <math>J=2,57</math> Гц, 1 H) 8,18 (t, <math>J=2,08</math> Гц, 1 H) 8,81 (d, <math>J=1,96</math> Гц, 1 H) 8,76 (d, <math>J=2,08</math> Гц, 1 H)</p>	<p>Rt=0,80 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=401,8 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>

19	A19	 <p>1-метил-5-(1'-метил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-он (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 3,18 (s, 3 H) 3,54 (s, 3 H) 3,65 (s, 2 H) 6,54 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,13 (d, <i>J</i>=8,68 Гц, 1 H) 7,75-7,81 (m, 2 H) 8,02 (dd, <i>J</i>=9,41, 2,57 Гц, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,38 (d, <i>J</i>=2,45 Гц, 1 H) 8,78 (dd, <i>J</i>=9,29, 1,83 Гц, 2 H)</p>	<p>Rt=0,62 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=332,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>
----	-----	--	---

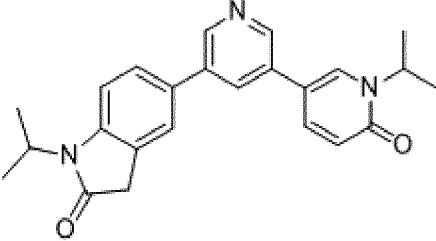
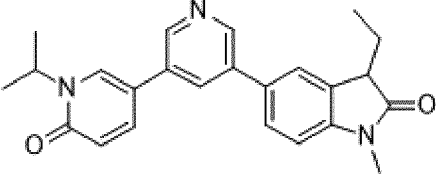
Пример 20: 1-этил-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-он

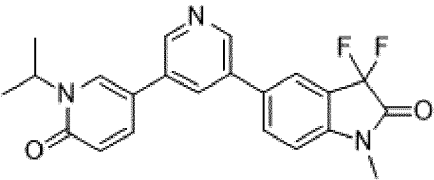
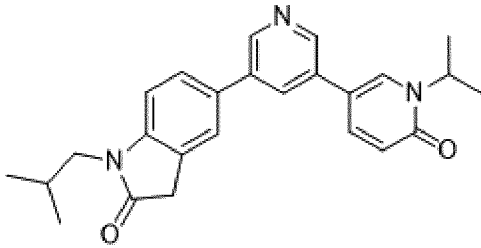
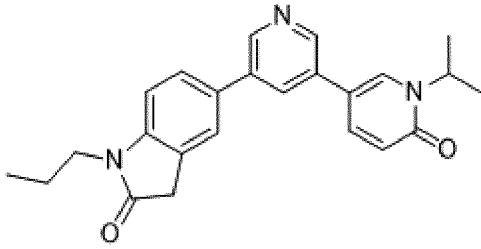


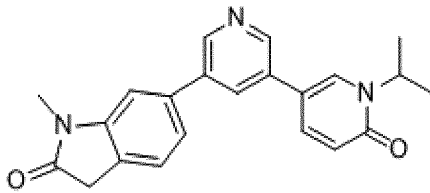
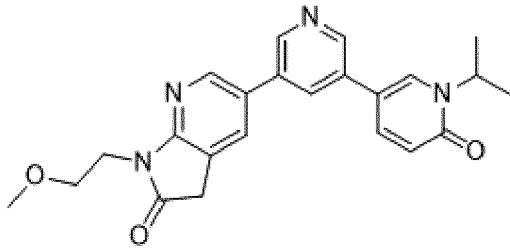
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной в примере 1, с применением 5'-бром-1-изопропил-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-она, промежуточного соединения 2, и 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она, промежуточного соединения В1 в ACN при 120°C в течение 45 мин. при облучении MW. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/от 0 до 20% MeOH) с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневого твердого вещества. Rt=0,80 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=374,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,18 (t, *J*=7,09 Гц, 3 H) 1,36-1,44 (m, 6 H) 3,65 (s, 2 H) 3,76 (q, *J*=7,05 Гц, 2 H) 5,13 (quin, *J*=6,79 Гц, 1 H) 6,54 (d, *J*=9,41 Гц, 1 H) 7,19 (d, *J*=7,95 Гц, 1 H) 7,73-7,80 (m, 2 H) 7,96 (dd, *J*=9,41, 2,69 Гц, 1 H) 8,15-8,26 (m, 2 H) 8,79 (dd, *J*=5,07, 2,14 Гц, 2 H).

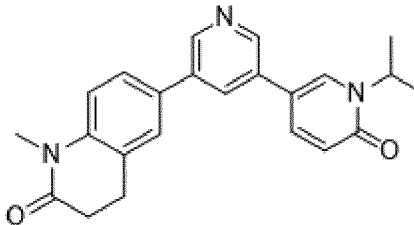
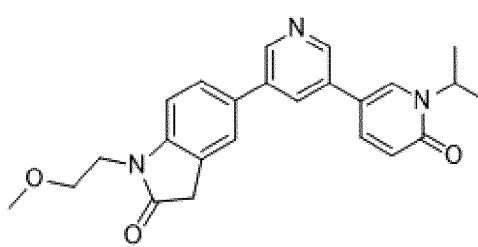
Примеры 21-34. Соединения, перечисленные в таблице 2, получали аналогично процедуре, описанной в примере 20, с применением промежуточного соединения 2 и соответствующих промежуточных соединений В2 - В14, описанных выше.

Таблица 2

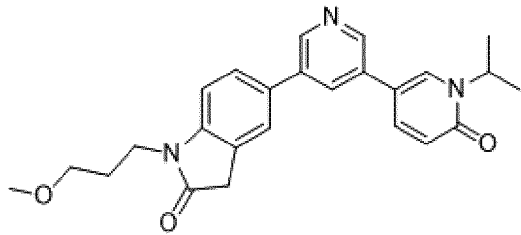
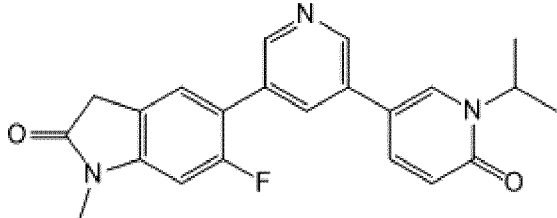
Пример	Промежуточное соединение	Соединение 1H ЯМР (растворитель, δ)	UPLC-MS
21	В2	 <p>1-изопропил-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-он (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,44 (d, <i>J</i>=6,97 Гц, 6 H) 1,40 (d, <i>J</i>=6,85 Гц, 6 H) 3,63 (s, 2 H) 4,60 (quin, <i>J</i>=7,03 Гц, 1 H) 5,13 (quin, <i>J</i>=6,82 Гц, 1 H) 6,54 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,30 (d, <i>J</i>=8,31 Гц, 1 H) 7,67-7,79 (m, 2 H) 7,95 (dd, <i>J</i>=9,41, 2,69 Гц, 1 H) 8,19 (s, 2 H) 8,79 (dd, <i>J</i>=8,25, 2,14 Гц, 2 H).</p>	<p>Rt=0,87 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=388,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>
22	В3	 <p>3-этил-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 0,76-0,85 (m, 3 H) 1,36-1,44 (m, 6 H) 2,00 (d, <i>J</i>=3,42 Гц, 2 H) 3,15-3,22 (m, 3 H) 3,60 (br. s., 1 H) 5,06-5,21 (m, 1 H) 6,54 (dd, <i>J</i>=9,35, 1,77 Гц, 1 H) 7,15 (dd, <i>J</i>=8,01, 1,77 Гц, 1 H) 7,75-7,85 (m, 2 H) 7,96 (d, <i>J</i>=9,29 Гц, 1 H) 8,17-8,24 (m, 2 H) 8,77-8,87 (m, 2 H).</p>	<p>Rt=0,85 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=388,3 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>

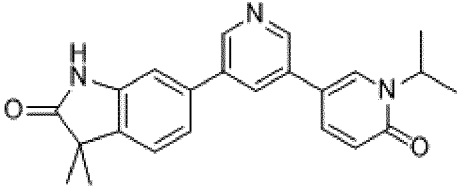
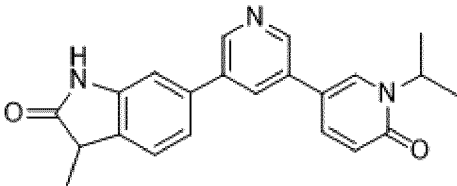
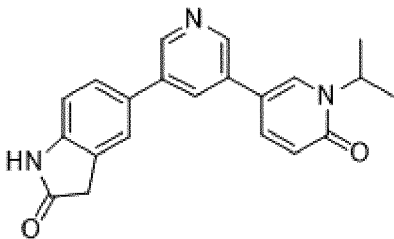
23	B4	 <p>3,3-дифтор-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (d, <i>J</i>=6,85 Гц, 6 H) 3,25 (s, 3 H) 5,14 (quin, <i>J</i>=6,82 Гц, 1 H) 6,55 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,40 (d, <i>J</i>=8,31 Гц, 1 H) 8,00 (dd, <i>J</i>=9,41, 2,69 Гц, 1 H) 8,14 (d, <i>J</i>=8,07 Гц, 1 H) 8,21 (d, <i>J</i>=2,57 Гц, 1 H) 8,27-8,32 (m, 2 H) 8,87 (dd, <i>J</i>=3,36, 2,26 Гц, 2 H).</p>	<p>Rt=0,89 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=396,2 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>
24 (соединение В)	B5	 <p>1-изобутил-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 0,92 (d, <i>J</i>=6,60 Гц, 6 H) 1,40 (d, <i>J</i>=6,85 Гц, 6 H) 2,02-2,15 (m, 1 H) 3,54 (d, <i>J</i>=7,46 Гц, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 5,13 (quin, <i>J</i>=6,88 Гц, 1 H) 6,53 (d, <i>J</i>=9,54 Гц, 1 H) 7,18 (d, <i>J</i>=8,19 Гц, 1 H) 7,74 (d, <i>J</i>=8,19 Гц, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,96 (dd, <i>J</i>=9,41, 2,57 Гц, 1 H) 8,19 (d, <i>J</i>=2,20 Гц, 2 H) 8,79 (dd, <i>J</i>=6,48, 1,96 Гц, 2 H).</p>	<p>Rt=0,95 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=402,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>
25	B6		<p>Rt=0,87 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=388,1</p>

		<p>5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-пропилиндолин-2-он (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 0,91 (t, <i>J</i>=7,40 Гц, 3 H) 1,41 (d, <i>J</i>=6,72 Гц, 6 H) 1,64 (sxt, <i>J</i>=7,21 Гц, 2 H) 3,64-3,73 (m, 4 H) 5,13 (quin, <i>J</i>=6,82 Гц, 1 H) 6,54 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,19 (d, <i>J</i>=8,19 Гц, 1 H) 7,72-7,79 (m, 2 H) 7,96 (dd, <i>J</i>=9,41, 2,57 Гц, 1 H) 8,17-8,22 (m, 2 H) 8,79 (dd, <i>J</i>=5,87, 2,08 Гц, 2 H).</p>	[M+1] <sup>+</sup> (UPLC-MS)
26	<b>B7</b>	 <p>6-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (d, <i>J</i>=6,85 Гц, 6 H) 3,23 (s, 3 H) 3,63 (s, 2 H) 5,05-5,23 (m, 1 H) 6,55 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,38-7,43 (m, 1 H) 7,44-7,51 (m, 2 H) 7,97 (dd, <i>J</i>=9,41, 2,69 Гц, 1 H) 8,20 (d, <i>J</i>=2,57 Гц, 1 H) 8,27 (t, <i>J</i>=2,20 Гц, 1 H) 8,86 (dd, <i>J</i>=5,69, 2,14 Гц, 2 H).</p>	Rt=0,75 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=360,1 [M+1] <sup>+</sup> (UPLC-MS)
27	<b>B8</b>	 <p>5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-2(3H)-он (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (d, <i>J</i>=6,85 Гц, 6 H) 3,26 (s, 3 H) 3,65 (t, <i>J</i>=5,87 Гц, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 3,94 (t, <i>J</i>=5,93 Гц, 2 H) 5,14 (quin, <i>J</i>=6,82 Гц, 1 H) 6,54 (d, <i>J</i>=9,54 Гц, 1 H) 7,97</p>	Rt=0,71 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=405,1 [M+1] <sup>+</sup> (UPLC-MS)

		(dd, $J=9,41, 2,57$ Гц, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,21 (d, $J=2,57$ Гц, 1 H) 8,27 (t, $J=2,14$ Гц, 1 H) 8,65 (d, $J=1,83$ Гц, 1 H) 8,86 (d, $J=2,08$ Гц, 1 H) 8,83 (d, $J=2,08$ Гц, 1 H).	
28	B9	 <p>6-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 1,41 (d, <math>J=6,85</math> Гц, 6 H) 2,57-2,65 (m, 2 H) 2,94-3,02 (m, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 5,13 (quin, <math>J=6,85</math> Гц, 1 H) 6,54 (d, <math>J=9,41</math> Гц, 1 H) 7,24 (d, <math>J=8,19</math> Гц, 1 H) 7,72-7,79 (m, 2 H) 7,96 (dd, <math>J=9,48, 2,63</math> Гц, 1 H) 8,19 (d, <math>J=2,45</math> Гц, 1 H) 8,23 (t, <math>J=2,20</math> Гц, 1 H) 8,82 (t, <math>J=2,02</math> Гц, 2 H).</p>	Rt=0,79 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=374,1 [M+1] <sup>+</sup> (UPLC-MS)
29	B10	 <p>5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-(2-метоксиэтил)индолин-2-он (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 1,41 (d, <math>J=6,85</math> Гц, 6 H) 3,25 (s, 3 H) 3,58 (t, <math>J=5,50</math> Гц, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,90 (t, <math>J=5,50</math> Гц, 2 H) 5,13 (quin, <math>J=6,85</math> Гц, 1 H) 6,54 (d, <math>J=9,41</math> Гц, 1 H) 7,21 (d, <math>J=8,07</math> Гц, 1 H) 7,72-7,79 (m, 2 H) 7,96 (dd, <math>J=9,41, 2,57</math> Гц, 1 H) 8,17-8,22 (m, 2 H) 8,79</p>	Rt=0,76 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=404,1 [M+1] <sup>+</sup> (UPLC-MS)

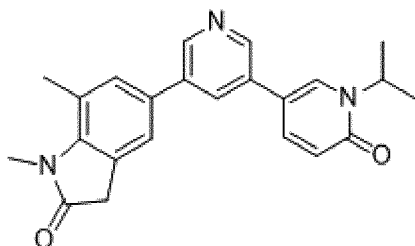


		(dd, $J=5,26, 2,08$ Гц, 2 H).	
<b>30</b> (соединение С)	<b>B11</b>	 <p>5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-(3-метоксипропил)индолин-2-он (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 1,41 (d, <math>J=6,85</math> Гц, 6 H) 1,83 (quin, <math>J=6,85</math> Гц, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,38 (t, <math>J=5,50</math> Гц, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 3,76 (t, <math>J=5,50</math> Гц, 2 H) 5,13 (quin, <math>J=6,85</math> Гц, 1 H) 6,54 (d, <math>J=9,41</math> Гц, 1 H) 7,14 (d, <math>J=8,07</math> Гц, 1 H) 7,72-7,79 (m, 2 H) 7,96 (dd, <math>J=9,41, 2,57</math> Гц, 1 H) 8,17-8,22 (m, 2 H) 8,79 (dd, <math>J=5,26, 2,08</math> Гц, 2 H).</p>	Rt=0,81 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=418,8 [M+1] <sup>+</sup> (UPLC-MS)
<b>31</b>	<b>B12</b>	 <p>5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,3,3-триметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2(3H)-он (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 1,38 (d, <math>J=6,85</math> Гц, 6 H) 3,11-3,21 (s, 3 H) 3,62 (s, 2 H) 5,11 (quin, <math>J=6,82</math> Гц, 1 H) 6,52 (d, <math>J=9,41</math> Гц, 1 H) 7,14 (d, <math>J=11,13</math> Гц, 1 H) 7,59 (d, <math>J=7,70</math> Гц, 1 H) 7,90 (dd, <math>J=9,48, 2,38</math> Гц, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,16 (d, <math>J=2,32</math> Гц, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,83 (d, <math>J=1,96</math> Гц, 1 H).</p>	Rt=0,78 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=378,1 [M+1] <sup>+</sup> (UPLC-MS)

32	<b>B13</b>	 <p>6-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3,3-диметилиндолин-2-он (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 1,40 (d, <i>J</i>=6,85 Гц, 6 H) 5,13 (quin, <i>J</i>=6,85 Гц, 1 H) 6,53 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,13-7,24 (m, 1 H) 7,39 (dd, <i>J</i>=7,76, 1,41 Гц, 1 H) 7,45 (d, <i>J</i>=7,70 Гц, 1 H) 7,95 (dd, <i>J</i>=9,35, 2,63 Гц, 1 H) 8,20 (d, <i>J</i>=2,32 Гц, 2 H) 8,74 (d, <i>J</i>=1,83 Гц, 1 H) 8,84 (d, <i>J</i>=2,08 Гц, 1 H) 10,51 (s, 1 H).</p>	<p>Rt=0,81 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=374,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>
33	<b>B14</b>	 <p>6-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-метилиндолин-2-он (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,35-1,42 (m, 9 H) 3,50 (q, <i>J</i>=7,78 Гц, 1 H) 5,13 (quin, <i>J</i>=13,60 Гц, 1 H) 6,53 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,34-7,46 (m, 2 H) 7,95 (dd, <i>J</i>=9,54, 2,57 Гц, 1 H) 8,20 (d, <i>J</i>=2,08 Гц, 2 H) 8,75 (d, <i>J</i>=2,08 Гц, 1 H) 8,84 (d, <i>J</i>=2,08 Гц, 1 H) 10,51 (s, 1 H).</p>	<p>Rt=0,75 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=360,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>
34	<b>Коммерческий</b> 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-	 <p>5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-он</p>	<p>Rt=0,64 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=346,2 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-</p>

	он	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,40 (d, <i>J</i> =6,85 Гц, 6 Н) 3,58 (s, 2 Н) 5,06-5,20 (m, 1 Н) 6,53 (d, <i>J</i> =9,54 Гц, 1 Н) 6,96 (d, <i>J</i> =8,19 Гц, 1 Н) 7,66 (d, <i>J</i> =7,70 Гц, 1 Н) 7,72 (s, 1 Н) 7,95 (d, <i>J</i> =7,34 Гц, 1 Н) 8,15-8,22 (m, 2 Н) 8,77 (d, <i>J</i> =9,66 Гц, 2 Н) 10,54 (s, 1 Н).	MS)
--	----	---	-----

Пример 35: 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,7-диметилиндолин-2-он



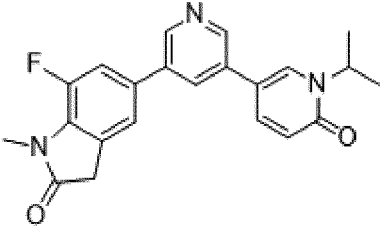
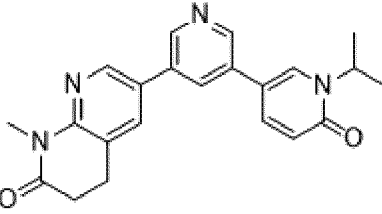
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной в примере 20, с применением (1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)бороновой кислоты (промежуточное соединение 3) и 5-бром-1,7-диметилиндолин-2-она (промежуточное соединение В15) при 120°C в течение 30 мин. при облучении MW. Палладий удаляли из смеси с применением тиолового картриджа SPE для удаления PL. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH от 1:0 до 8:2). *R*<sub>t</sub>=0,80 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=374,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (d, *J*=6,85 Гц, 6 Н) 2,64 (s, 3 Н) 3,45 (s, 3 Н) 3,62 (s, 2 Н) 5,13 (quin, *J*=6,76 Гц, 1 Н) 6,54 (d, *J*=9,41 Гц, 1 Н) 7,54 (s, 1 Н) 7,61 (s, 1 Н) 7,95 (dd, *J*=9,48, 2,63 Гц, 1 Н) 8,18 (d, *J*=1,96 Гц, 2 Н) 8,79 (t, *J*=2,26 Гц, 2 Н).

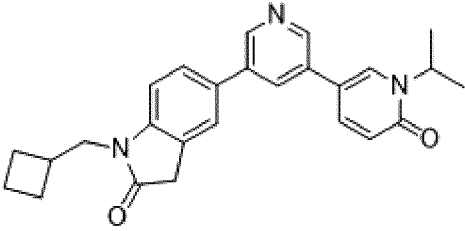
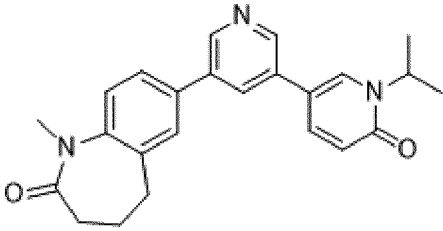
#### Примеры 36-41

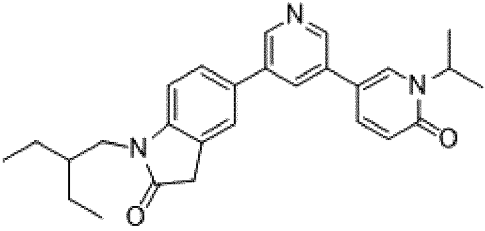
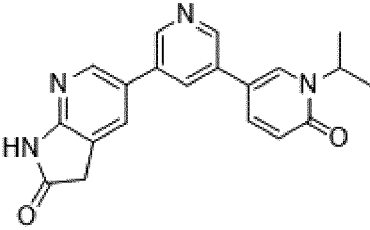
Соединения, перечисленные в таблице 3, получали аналогично процедуре, описанной в примере 35, с применением промежуточного соединения 3 и соответствующих промежуточных соединений В16 - В20, описанных выше.

Таблица 3

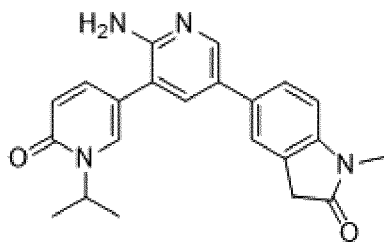
Пример	Промежуточное соединение	Структура 1H ЯМР (растворитель, δ)	UPLC-MS
--------	--------------------------	---------------------------------------	---------

36	B16	 <p>7-фтор-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (d, <i>J</i>=6,85 Гц, 6 H) 3,35 (br. s., 3 H) 3,73 (s, 2 H) 5,13 (quin, <i>J</i>=6,85 Гц, 1 H) 6,54 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,77 (d, <i>J</i>=12,84 Гц, 1 H) 7,98 (dd, <i>J</i>=9,48, 2,63 Гц, 1 H) 8,20 (d, <i>J</i>=2,45 Гц, 1 H) 8,24 (t, <i>J</i>=2,02 Гц, 1 H) 8,83 (d, <i>J</i>=2,08 Гц, 2 H).</p>	<p>Rt=0,81 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=378,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>
37	B17	 <p>6-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (d, <i>J</i>=6,85 Гц, 6 H) 2,65-2,74 (m, 2 H) 2,95-3,05 (m, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 5,14 (quin, <i>J</i>=6,85 Гц, 1 H) 6,55 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,97 (dd, <i>J</i>=9,48, 2,63 Гц, 1 H) 8,17 (d, <i>J</i>=2,20 Гц, 1 H) 8,21 (d, <i>J</i>=2,57 Гц, 1 H) 8,31 (t, <i>J</i>=2,14 Гц, 1 H) 8,75 (d, <i>J</i>=2,32 Гц, 1 H) 8,87 (t, <i>J</i>=1,90 Гц, 2 H).</p>	<p>Rt=0,75 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=375,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>

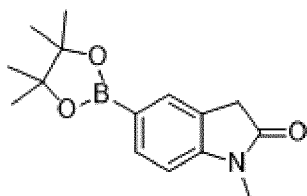
<p><b>38</b> (соединение D)</p>	<p><b>B18</b></p>	 <p>1-(циклобутилметил)-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,40 (d, <i>J</i>=6,85 Гц, 6 H) 1,73-1,89 (m, 4 H) 1,91-2,04 (m, 2 H) 2,69-2,80 (m, 1 H) 3,67 (s, 2 H) 3,77 (d, <i>J</i>=7,21 Гц, 2 H) 5,13 (quin, <i>J</i>=6,85 Гц, 1 H) 6,53 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,18 (d, <i>J</i>=8,19 Гц, 1 H) 7,67-7,80 (m, 2 H) 7,95 (dd, <i>J</i>=9,41, 2,69 Гц, 1 H) 8,19 (d, <i>J</i>=2,20 Гц, 2 H) 8,79 (dd, <i>J</i>=7,21, 2,08 Гц, 2 H).</p>	<p>Rt=0,99 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=414,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>
<p><b>39</b></p>	<p><b>B19</b></p>	 <p>7-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метил-4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-он</p> <p>(400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (d, <i>J</i>=6,85 Гц, 6 H) 2,08-2,17 (m, 2 H) 2,18-2,25 (m, 2 H) 2,77 (t, <i>J</i>=6,97 Гц, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 5,13 (quin, <i>J</i>=6,85 Гц, 1 H) 6,54 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,47 (d, <i>J</i>=8,19 Гц, 1 H) 7,76-7,79 (m, 1 H) 7,81 (dd, <i>J</i>=8,31, 2,08 Гц, 1 H) 7,97 (dd, <i>J</i>=9,41, 2,57 Гц, 1 H) 8,21 (d, <i>J</i>=2,44 Гц, 1 H) 8,26 (t, <i>J</i>=2,02 Гц, 1 H) 8,84 (t, <i>J</i>=2,02 Гц, 2 H).</p>	<p>Rt=0,80 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=388,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)</p>

40	<b>B20</b>	 <p>1-(2-этилбутил)-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-он (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 0,98 (t, <i>J</i>=7,40 Гц, 6 H) 1,36-1,46 (m, 4 H) 1,49 (d, <i>J</i>=6,85 Гц, 6 H) 1,84 (dt, <i>J</i>=12,72, 6,48 Гц, 1 H) 3,69 (d, <i>J</i>=7,46 Гц, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 5,22 (quin, <i>J</i>=6,85 Гц, 1 H) 6,62 (d, <i>J</i>=9,41 Гц, 1 H) 7,19 (d, <i>J</i>=8,19 Гц, 1 H) 7,80-7,88 (m, 2 H) 8,04 (dd, <i>J</i>=9,41, 2,57 Гц, 1 H) 8,25-8,31 (m, 2 H) 8,87 (dd, <i>J</i>=7,58, 2,08 Гц, 2 H).</p>	Rt=1,09 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=430,1 [M+1] <sup>+</sup> (UPLC-MS)
41	<b>Коммерческий</b> 5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2(3H)-он	 <p>5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2(3H)-он (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (d, <i>J</i>=6,85 Гц, 6 H) 3,66 (s, 2 H) 5,13 (quin, <i>J</i>=6,82 Гц, 1 H) 6,54 (d, <i>J</i>=9,29 Гц, 1 H) 7,97 (dd, <i>J</i>=9,41, 2,57 Гц, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,20 (d, <i>J</i>=2,57 Гц, 1 H) 8,26 (t, <i>J</i>=2,14 Гц, 1 H) 8,56 (d, <i>J</i>=1,83 Гц, 1 H) 8,84 (d, <i>J</i>=2,20 Гц, 1 H) 8,81 (d, <i>J</i>=2,08 Гц, 1 H) 11,18 (s, 1 H).</p>	Rt=0,58 мин. (UPLC-MS); ESI-MS=347,0 [M+1] <sup>+</sup> (UPLC-MS)

Пример 42: 5-(2-амино-1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он



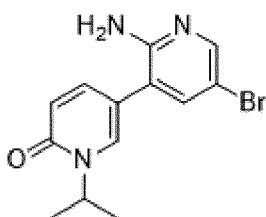
Стадия 42.1: 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он



Смесь 5-бром-1-метил-2-оксоиндолина (500 мг, 2,212 ммоль), бис(пинаколато)дибора (730 мг, 2,88 ммоль), KOAc (651 мг, 6,64 ммоль) и комплекса PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (81 мг, 0,111 ммоль) в диоксане (8,32 мл) перемешивали при 115°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. EtOAc и насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> добавляли и обе фазы разделяли. Органическую фазу промывали дважды с помощью солевого раствора, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (1,04 г, 2,208 ммоль, количественный выход) в виде коричневого твердого вещества. Rt=1,917 минуты (LC-MS); ESI-MS=274,1 [M+1]<sup>+</sup> (LC-MS).

Стадия 42.2:

2'-амино-5'-бром-1-изопропил-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-он



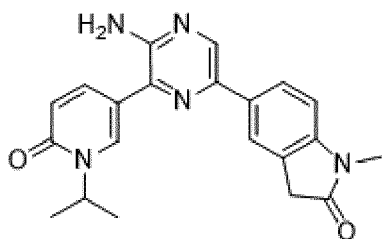
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения 2 с применением 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (промежуточное соединение A1) и 5-бром-3-йодпиридин-2-амина. Rt=1,154 минуты (LC-MS); ESI-MS=310,0 [M+1]<sup>+</sup> (LC-MS).

5-(2-амино-1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он

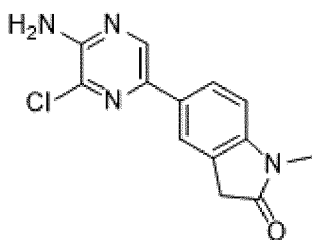
Во флакон загружали 2'-амино-5'-бром-1-изопропил-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-он (стадия 42.2) (150 мг, 0,341 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)индолин-2-он (стадия 42.1) (102 мг, 0,375 ммоль) в DMF (2 мл), EtOH (1,143 мл) и воду (0,857 мл). Добавляли  $K_2CO_3$  (141 мг, 1,022 ммоль) и  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (23,91 мг, 0,034 ммоль), флакон герметизировали, продували азотом и полученную смесь нагревали и перемешивали 10 мин. при 80°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (15 мл) и пропускали через слой  $Na_2SO_4$  и слой промывали с помощью MeOH. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (градиент от 5% до 50% ACN за 20 мин.) с последующей основной обработкой с получением указанного в заголовке продукта (27,4 мг, 0,072 ммоль, выход 21,1%) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $R_t=1,275$  минуты (LC-MS); ESI-MS=375,1  $[M+1]^+$  (LC-MS).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,35 (d,  $J=6,85$  Гц, 6 H) 3,15 (s, 3 H) 3,59 (s, 2 H) 5,08 (quin,  $J=6,77$  Гц, 1 H) 5,77 (s, 2 H) 6,47 (d,  $J=9,29$  Гц, 1 H) 7,03 (d,  $J=8,44$  Гц, 1 H) 7,51-7,58 (m, 4 H) 7,82 (d,  $J=2,20$  Гц, 1 H) 8,23 (d,  $J=2,32$  Гц, 1 H).

Пример 43: 5-(5-амино-6-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиазин-2-ил)-1-метилиндолин-2-он



Стадия 43.1: 5-(5-амино-6-хлорпиазин-2-ил)-1-метилиндолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной для примера 42, с применением 5-бром-3-хлорпиазин-2-амина и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (стадия 1.1 - промежуточное соединение 1 - способ А). Неочищенный продукт, полученный после обработки, растирали в порошок с использованием ACN и отфильтровывали с получением твердого вещества.  $R_t=0,74$  минуты (LC-MS); ESI-MS=275,0  $[M+1]^+$  (LC-MS).

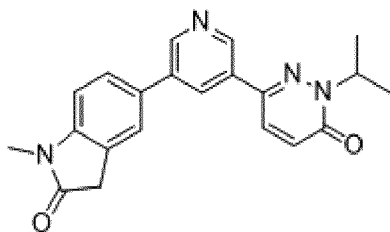
5-(5-Амино-6-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиазин-2-ил)-1-метилиндолин-2-он

В колбу загружали 5-(5-амино-6-хлорпиазин-2-ил)-1-метилиндолин-2-он (стадия 43.1) (120 мг, 0,393 ммоль), 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (промежуточное соединение А1) (191 мг, 0,472 ммоль) и  $CS_2CO_3$

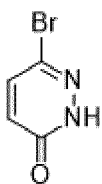


(256 мг, 0,786 ммоль) в DME (2 мл) и воде (0,2 мл). Добавляли комплекс  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (32,1 мг, 0,039 ммоль) и полученную смесь нагревали и перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали. Полученный осадок растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывали с помощью водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и солевого раствора. Органический слой высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт сначала растирали с использованием  $\text{ACN}$  и полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью  $\text{ACN}$ . Твердое вещество растирали в порошок с использованием  $\text{MeOH}$ , отфильтровывали и промывали с помощью  $\text{MeOH}$ . Осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 0-20%  $\text{MeOH}$ ), растирали с использованием  $\text{ACN}$  с получением указанного в заголовке продукта (22,5 мг, 0,057 ммоль, выход 14,5%).  $R_t=0,71$  минуты (LC-MS); ESI-MS=376,1  $[\text{M}+1]^+$  (LC-MS).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,37 (d,  $J=6,70$  Гц, 6 H) 3,15 (s, 3 H) 3,62 (s, 2 H) 5,05 (quin,  $J=6,77$  Гц, 1 H) 6,30 (s, 2 H) 6,54 (d,  $J=9,4$  Гц, 1 H) 7,05 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H) 7,84 (dd,  $J=9,2, 2,4$  Гц, 1H) 7,90-7,95 (m, 2H) 8,16 (d,  $J=2,16$  Гц, 1H) 8,48 (s, 1 H).

Пример 44: 5-(5-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)-1-метилиндолин-2-он

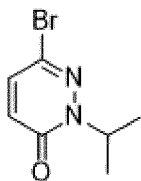


Стадия 44.1: 6-бромпиридазин-3(2H)-он



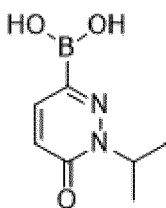
Во флакон для MW-обработки загружали 3,6-дибромпиридазин (383 мг, 1,610 ммоль) и 4 н.  $\text{NaOH}$  (2,415 мл, 9,66 ммоль). Флакон для MW-обработки герметизировали и полученную смесь нагревали и перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли  $\text{AcOH}$ . Продукт экстрагировали 4 раза с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические слои промывали водой, 2 н.  $\text{NaOH}$  и 2 н.  $\text{HCl}$ , высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (398 мг, 1,592 ммоль, выход 99%) в виде бесцветного масла.  $R_t=0,39$  минуты (LC-MS); ESI-MS=174,9/177,1  $[\text{M}+1]^+$  (LC-MS).

Стадия 44.2: 6-бром-2-изопропилпиридазин-3(2H)-он



Указанный в заголовке продукт получали аналогично процедуре, описанной на стадии A1.1 (промежуточное соединение A1 - способ A) с применением 6-бромпиридазин-3(2H)-она (стадия 44.1) при 80°C в течение 2 часов. с получением желтого масла. Rt=0,81 минуты (LC-MS); ESI-MS=216,9/218,9 [M+1]<sup>+</sup> (LC-MS).

Стадия 44.3: (1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)бороновая кислота

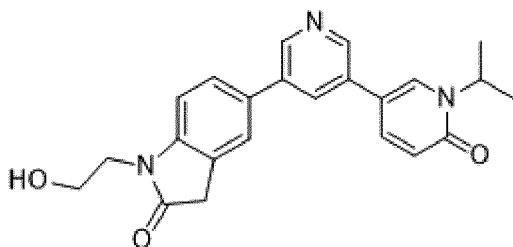


Указанный в заголовке продукт получали аналогично процедуре, описанной для промежуточного соединения A1 (способ A) с применением 6-бром-2-изопропилпиридазин-3(2H)-она (стадия 44.2) с получением темного твердого вещества. Rt=0,44 мин. (LC-MS); ESI-MS=183,1 [M+1]<sup>+</sup> (LC-MS).

Стадия 44.4: 5-(5-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)-1-метилиндолин-2-он

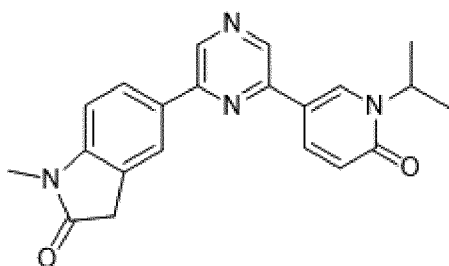
Указанный в заголовке продукт получали аналогично процедуре, описанной в примере 1 (способ A), с применением 5-(5-бромпиридин-3-ил)-1-метилиндолин-2-она (промежуточное соединение 1 - способ A) и (1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)бороновой кислоты (стадия 44.3) при 90°C в течение 1 ч. Никакой обработки не проводили, реакционную смесь разбавляли с помощью MeOH, пропускали через картридж с диоксидом кремния-тиолом и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/0-20% MeOH) с последующим осаждением в MeOH с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества. Rt=0,80 минуты (LC-MS); ESI-MS=361,2 [M+1]<sup>+</sup> (LC-MS). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,36 (d, *J*=6,60 Гц, 6 H) 3,16 (s, 3 H) 3,64 (s, 2 H) 5,05 (quin, *J*=6,30 Гц, 1 H) 7,07 (d, *J*=9,7 Гц, 1H) 7,12 (d, *J*=8,6 Гц, 1H) 7,76 (m, 2H) 8,21 (d, *J*=9,8 Гц, 1H) 8,43 (m, 1H) 8,91 (s, 1H) 9,04 (s, 1H).

Пример 45: 1-(2-гидроксиэтил)-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-он

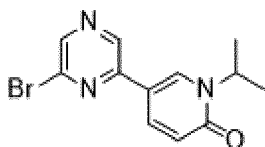


5-(1'-Изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-(2-метоксиэтил)индолин-2-он (пример 29) (32 мг, 0,079 ммоль) растворяли в DCM (500 мкл) и полученный раствор охлаждали до 5°C с помощью ледяной бани. Добавляли 1 М ВВг<sub>3</sub> в DCM (87 мкл, 0,087 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси и ее перемешивание при к. т. в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (5-100% ACN за 20 мин.). Требуемые фракции объединяли, повышали основность с помощью 10% раствора NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали три раза с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/iPrOH 9/1 с применением картриджа Biotage Phase Separator. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (19 мг, 0,046 ммоль, выход 58,4%) в виде грязно-белого твердого вещества. Rt=0,64 минуты (LC-MS); ESI-MS=390,1 [M+1]<sup>+</sup> (LC-MS). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (d, *J*=6,85 Гц, 6 H) 3,49-3,56 (m, 2 H) 3,62 (s, 2 H) 3,75 (t, *J*=5,50 Гц, 2 H) 4,86 (t, *J*=5,50 Гц, 1 H) 5,13 (quin, *J*=6,85 Гц, 1 H) 6,52 (d, *J*=9,41 Гц, 1 H) 7,20 (d, *J*=8,07 Гц, 1 H) 7,72-7,78 (m, 2 H) 7,97 (dd, *J*=9,41, 2,57 Гц, 1 H) 8,17-8,21 (m, 2 H) 8,79 (dd, *J*=5,26, 2,08 Гц, 2 H).

Пример 46: 5-(6-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиразин-2-ил)-1-метилиндолин-2-он



Стадия 46.1: 5-(6-бромпиразин-2-ил)-1-изопропилпиридин-2(1H)-он



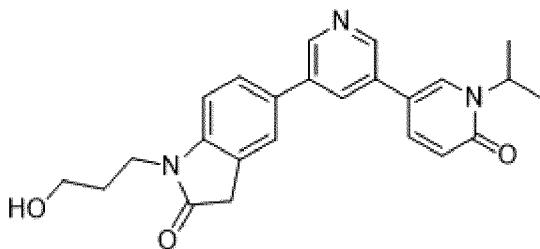
Во флаконе для MW-обработки в атмосфере N<sub>2</sub> растворяли 2,6-дибромпиразин (300 мг, 1,261 ммоль) в DME (4 мл). Добавляли 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (промежуточное соединение A1 - способ A) (365 мг, 1,387 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (822 мг, 2,52 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (46,1 мг, 0,063 ммоль) при к. т. с последующим добавлением воды (0,67 мл). Флакон для MW-обработки герметизировали и реакционную смесь нагревали и перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Смесь разделяли между насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и EtOAc и обе фазы отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/0-20% MeOH) с получением указанного в заголовке продукта (182 мг, 0,619 ммоль, выход 49,1%) в виде коричневого твердого вещества. Rt=0,86 минуты (LC-MS); ESI-MS=293,9/296,0 [M+1]<sup>+</sup> (LC-MS).

5-(6-(1-Изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиазин-2-ил)-1-метилиндолин-2-он

Указанный в заголовке продукт получали аналогично процедуре, описанной для примера 1 (способ A), с применением 5-(6-бромпиазин-2-ил)-1-изопропилпиридин-2(1H)-она (стадия 46.1) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (стадия 1.1 - промежуточное соединение 1 - способ A). Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/0-20% MeOH) с последующим осаждением в MeOH с получением белого твердого вещества. Rt=0,79 минуты (LC-MS); ESI-MS=361,2 [M+1]<sup>+</sup> (LC-MS). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,43 (d, *J*=6,70 Гц, 6 H) 3,20 (s, 3 H) 3,69 (s, 2 H) 5,14 (quin, *J*=6,70 Гц, 1 H) 6,60 (d, *J*=9,5 Гц, 1H) 7,16 (d, *J*=8,2 Гц, 1H) 8,21 (m, 2H) 8,31 (m, 1H) 8,58 (s, 1H) 9,09 (s, 1H) 9,13 (s, 1H).

Пример 47: 1-(3-гидроксипропил)-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-он

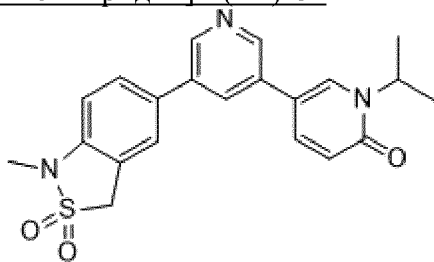


Указанный в заголовке продукт получали аналогично процедуре, описанной в примере 45, с применением 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-(3-метоксипропил)индолин-2-она

(пример 30) с получением бесцветного масла. Rt=0,70 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=404,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (d, *J*=6,85 Гц, 6 H) 1,74 (quin, *J*=5,50 Гц, 2 H) 3,42-3,50 (m, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 3,75 (t, *J*=5,50 Гц, 2 H) 4,60 (t, *J*=5,50 Гц, 1 H) 5,12 (quin, *J*=6,85 Гц, 1 H) 6,53 (d, *J*=9,41 Гц, 1 H) 7,18 (d, *J*=8,07 Гц, 1 H)

7,74-7,78 (m, 2 H) 7,95 (dd,  $J=9,41, 2,57$  Гц, 1 H) 8,17-8,23 (m, 2 H) 8,79 (dd,  $J=5,26, 2,08$  Гц, 2 H).

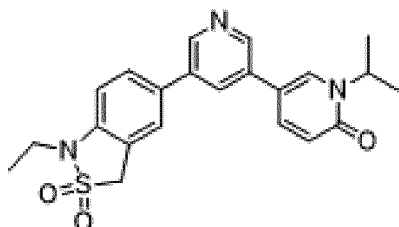
Пример 48: 1-изопропил-5'-(1-метил-2,2-диоксидо-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-5-ил)-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной в примере 20 с применением промежуточного соединения 2 и промежуточного соединения В21, описанных выше.

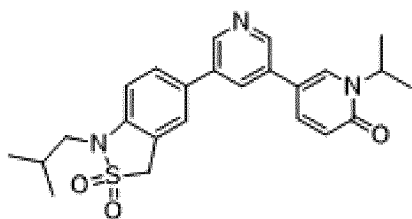
Rt=0,83 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=396,1 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS); <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,38 (d,  $J=6,6$  Гц, 6 H) 3,09 (s, 3 H) 4,72 (s, 2 H) 5,1 (m, 1 H) 6,51 (d,  $J=9,4$  Гц, 1 H) 7,09 (d,  $J=8,2$  Гц, 1 H) 7,83 (m, 2H) 7,93 (dd,  $J=9,6$  Гц, 2,5 Гц, 1H) 8,16-8,18 (m, 2H), 8,76 (d,  $J=2,3$  Гц, 1 H) 8,79 (d,  $J=2,3$  Гц, 1 H).

Пример 49: 5'-(1-этил-2,2-диоксидо-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-5-ил)-1-изопропил-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-он



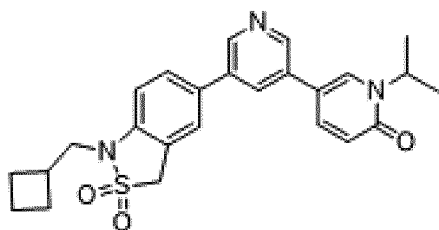
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной в примере 35, с применением промежуточного соединения 3 и промежуточного соединения С1. Rt=0,88 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=410,2 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) 1,41 (d,  $J=6,8$  Гц, 6H) 3,80-3,67 (m, 2H) 4,74 (s, 2H) 5,14 (p,  $J=6,9$  Гц, 1H) 6,56 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H) 7,17 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H) 7,92-7,84 (m, 2H) 7,99 (dd,  $J=9,5, 2,7$  Гц, 1H) 8,26 (d,  $J=2,7$  Гц, 1H) 8,44 (s, 1H) 8,90 (dd,  $J=14,1, 2,1$  Гц, 2H)

Пример 50: 5'-(1-изобутил-2,2-диоксидо-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-5-ил)-1-изопропил-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-он



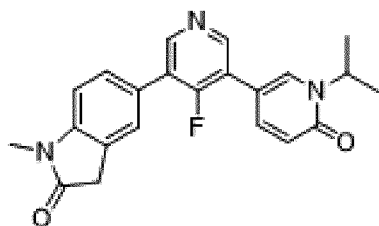
Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной в примере 35, с применением промежуточного соединения 3 и промежуточного соединения C2. Rt=1,02 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=439,2 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,01 (d, *J*=6,6 Гц, 6H) 1,41 (d, *J*=6,8 Гц, 6H) 2,15-2,03 (m, 1H) 3,40 (d, *J*=7,3 Гц, 2H) 4,76 (s, 2H) 5,13 (p, *J*=6,9 Гц, 1H) 6,56 (d, *J*=9,4 Гц, 1H) 7,15 (d, *J*=8,2 Гц, 1H) 7,87-7,82 (m, 2H) 7,98 (dd, *J*=9,5, 2,7 Гц, 1H) 8,24 (d, *J*=2,6 Гц, 1H) 8,37 (s, 1H) 8,87 (dd, *J*=16,6, 2,1 Гц, 2H).

Пример 51: 5'-(1-(циклобутилметил)-2,2-диоксидо-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-5-ил)-1-изопропил-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-он

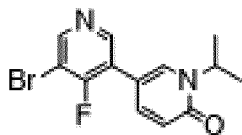


Указанное в заголовке соединение получали аналогично процедуре, описанной в примере 35, с применением промежуточного соединения 3 и промежуточного соединения C3. Rt=1,05 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=450,2 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (d, *J*=6,8 Гц, 6H) 1,86 (q, *J*=4,1, 3,2 Гц, 4H) 2,04 (dd, *J*=9,4, 4,8 Гц, 2H) 2,77-2,79 (m, 1H) 3,63 (d, *J*=7,0 Гц, 2H) 4,75 (s, 2H) 5,13 (p, *J*=6,9 Гц, 1H) 6,56 (d, *J*=9,4 Гц, 1H) 7,14 (d, *J*=8,8 Гц, 1H) 7,86 (d, *J*=7,4 Гц, 2H) 7,99 (dd, *J*=9,5, 2,6 Гц, 1H) 8,25 (d, *J*=2,7 Гц, 1H) 8,41 (s, 1H) 8,88 (dd, *J*=16,6, 2,1 Гц, 2H)

Пример 52: 5-(4-фтор-1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он



Стадия 52.1: 5'-бром-4'-фтор-1-изопропил-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-он



Указанный в заголовке продукт получали аналогично процедуре, описанной на стадии 46.1, с применением 3,5-дибром-4-фторпиридина и 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (промежуточное соединение A1 - способ А). Rt=0,84 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=311,0/313,0 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS)

5-(4-Фтор-1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-он

Указанный в заголовке продукт получали аналогично процедуре, описанной для примера 46 с применением 5'-бром-4'-фтор-1-изопропил-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-она (стадия 52.1) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (стадия 1.1 - промежуточное соединение 1 - способ А).

Rt=0,77 минуты (UPLC-MS); ESI-MS=378,2 [M+1]<sup>+</sup> (UPLC-MS). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,37 (d, *J*=6,8 Гц, 6H) 3,18 (s, 3H) 3,65 (s, 2H) 5,12 (p, *J*=6,8 Гц, 1H) 6,53 (d, *J*=9,4 Гц, 1H) 7,15 (d, *J*=8,2 Гц, 1H) 7,59 (d, *J*=7,6 Гц, 2H) 7,77-7,68 (m, 1H) 8,08 (dd, *J*=5,6, 2,5 Гц, 1H) 8,66 (dd, *J*=14,6, 9,5 Гц, 2H).

**Биохимические анализы (примеры 53 и 54)**

В случае всех биохимических анализов рекомбинантные белки человека экспрессировали в клетках насекомых, трансфицированных бакуловирусом, и очищали из них. Конструкции содержали GS-домен и киназный домен ALK2 дикого типа (aa172-499), FOP-мутантного ALK2 (aa172-499 R206H), ALK3 (aa198-525), ALK5 (aa162-503) и ALK6 (aa168-495).

Пример 53. Анализ ингибирования фермента in vitro с применением анализа биохимического аутофосфорилирования (анализ киназной активности ADPGlo на основе люминесценции) - "анализ ADPGlo"

Панель для определения селективности в отношении киназ, в которой измерение аутофосфорилирования осуществляется с применением тест-набора для определения активности киназ ADP-Glo™ (Promega, V9101), настраивали для ALK2 дикого типа (aa172-499) и ALK3 (aa198-525).

Анализы проводили в 384-луночных малообъемных аналитических микротитрационных планшетах с конечным объемом реакционной смеси 6 мкл. Кривые зависимости доза-эффект получали путем инкубирования 10 нМ каждой киназы в 50 мМ HEPES с pH 7,5, 0,02% Tween 20, 0,02% BSA, 1 мМ DTT, 10 мкМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 10 мМ β-глицеринфосфата, 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 12 мМ MnCl<sub>2</sub> и 15 мкМ АТФ в течение 60 мин. при 32°C в присутствии или в отсутствие соединения, разбавленного в DMSO. Количество образующегося ADP представляет собой меру киназной активности, и его количественное определение осуществляли с применением тест-набора для определения активности киназ

ADP-Glo™ (Promega) в соответствии с инструкциями изготовителя. ADP превращается в АТФ при добавлении 3 мкл реактива ADP-Glo™ и инкубации при 32°C в течении 60 мин. Впоследствии АТФ превращается в биолюминесцентный сигнал при добавлении 6 мкл реактивов тест-набора для определения люциферазы (буфер для обнаружения киназы+субстрат для обнаружения киназы (Promega)) и дополнительной инкубации при 32°C в течении 60 мин. Для измерения люминесценции применяли многоканальный ридер PHERAstar™ при времени интервала измерений 0,1 секунда (оптический модуль для измерений люминесценции в диапазоне длин волн от 230 нм до 750 нм). Люминесцентный сигнал положительно коррелировал с киназной активностью.

Значения IC<sub>50</sub> для данного антагониста соответствуют концентрации соединения, необходимой для подавления половины максимального сигнала киназной реакции.

Значения специфической активности показаны в таблице ниже.



<b>Прим.</b>	<b>IC<sub>50</sub> ALK2 при применении ADPGlo [мкмоль л<sup>-1</sup>]</b>	<b>IC<sub>50</sub> ALK3 при применении ADPGlo [мкмоль л<sup>-1</sup>]</b>
<b>1</b>	0,11	0,52
<b>2</b>	0,087	0,52
<b>3</b>	0,097	0,5
<b>4</b>	1,3	13,7
<b>5</b>	0,14	1,5
<b>6</b>	0,23	3,6
<b>7</b>	0,23	2
<b>8</b>	0,2	2,4
<b>9</b>	0,49	2,5
<b>10</b>	0,71	2
<b>11</b>	0,6	7,9
<b>12</b>	1,5	> 15,1
<b>13</b>	0,68	8,5

<b>14</b>	0,74	9,9
<b>15</b>	0,88	9,9
<b>16</b>	1,1	15
<b>17</b>	1,1	> 15,1
<b>18</b>	1	> 15,1
<b>19</b>	2,2	5,4
<b>20</b>	0,11	0,62
<b>21</b>	0,064	0,57
<b>22</b>	0,725	4,2
<b>23</b>	1,2	5,8
<b>24</b>	0,067	0,3
<b>25</b>	0,1	0,49
<b>26</b>	0,71	4,3
<b>27</b>	1,7	9,6
<b>28</b>	0,031	0,18
<b>29</b>	0,14	2,5

<b>30</b>	0,13	0,45
<b>31</b>	0,12	0,52
<b>32</b>	0,075	0,51
<b>33</b>	0,18	0,92
<b>34</b>	0,3	1,8
<b>35</b>	0,11	0,7
<b>36</b>	0,35	2,4
<b>37</b>	0,29	2,5
<b>38</b>	0,13	0,54
<b>39</b>	0,089	0,4
<b>40</b>	0,094	0,8
<b>41</b>	0,49	6,3
<b>42</b>	0,46	3,4
<b>43</b>	0,09	0,6
<b>44</b>	0,11	1
<b>45</b>	0,16	1,1

<b>46</b>	0,15	0,93
<b>7</b>	0,175	1,12
<b>48</b>	0,071	0,283
<b>49</b>	0,13	0,67
<b>50</b>	0,11	0,93
<b>51</b>	0,16	0,88
<b>52</b>	0,69	8,7

В таблице выше показано, что соединения по настоящему изобретению являются селективными ингибиторами ALK-2 по сравнению с ALK-3.

Пример 54. Анализ ингибирования фермента *in vitro* с применением биохимического анализа фосфорилирования пептидов - "Caliper-анализ"

Панель для определения селективности в отношении киназ, в которой осуществляется измерение уровня фосфорилирования субстрата, представляющего собой пептид, настраивали для ALK2 дикого типа (aa172-499), FOP-мутантов ALK2 (aa172-499 R206H), ALK1 (aa166-493), ALK5 (aa162-503) и ALK6 (aa168-495). Технология, которую применяли для описанного анализа, основывается на разделении и количественном определении субстрата и продукта в электрическом поле. В ходе осуществляемой киназой реакции субстрат, представляющий собой пептид, фосфорилируется киназой. Перенос фосфатного остатка также приводит к введению двух дополнительных отрицательных зарядов и, следовательно, к изменению общего заряда фосфопептида по сравнению с нефосфорилированным пептидом. Благодаря этой разнице заряда фосфорилированный и нефосфорилированный пептиды мигрируют в электрическом поле с разными скоростями.

В применяемом способе это разделение происходит внутри чипа, который содержит сложную капиллярную систему для одновременного анализа 12 образцов ("*LabChip* EZ Reader, 12-канальный чип", Caliper Technologies Corp., Маунтин-Вью, США). Для того, чтобы обеспечить обнаружение и количественное определение пептидов в капиллярной системе, пептиды снабжали флуоресцентной меткой (флуоресцеином). При наличии этой метки количество пептидов можно определять по интенсивности флуоресценции с помощью инструментов лазерной системы и системы обнаружения (LC3000, Caliper Life Sciences).

Анализы проводили в 384-луночных малообъемных аналитических микротитрационных планшетах с конечным объемом реакционной смеси 9 мкл. Кривые зависимости доза-эффект получали путем инкубирования 10 нМ каждой киназы вместе с 2 мкмоль флуоресцентно меченного субстрата, представляющего собой пептид 5-Fluo-Ahx-KKYQAEEN-T-YDEYENKK-амид (10 мМ исходный раствор в DMSO), в 50 мМ Hepes с pH 7,5, 0,02% Tween 20, 0,02% BSA, 1 мМ DTT, 10 мкМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 10 мМ β-глицеринфосфат, 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 12 мМ MnCl<sub>2</sub> (ALK1 и ALK6 7 мМ) и 15 мкМ АТФ в течение 60 мин. при 30°C в присутствии или в отсутствие соединения, разбавленного в DMSO.

Осуществляемые киназой реакции останавливали путем добавления 15 мкл СТОП-буфера (100 мМ HEPES с pH 7,5, 5% DMSO, 0,1% покрывающего реагента Caliper, 10 мМ EDTA и 0,015% Brij35).

Планшеты, в которых осуществляемые киназой реакции были остановлены, перемещали в рабочую станцию Caliper LC3000 (Caliper Technologies Corp., Маунтин-Вью, США) для считывания. Относительное количество фосфорилированного пептида *r* рассчитывали с применением значений высоты пика субстрата, *s*, и высоты пика продукта, *p*:  $r = p / (p + s)$ .

Значения  $IC_{50}$  для данного антагониста соответствуют концентрации соединения, необходимой для подавления половины максимального сигнала киназной реакции.

Значения специфической активности показаны в таблице ниже.

<b>Пример</b>	<b>ALK2 (<math>IC_{50}</math> [мкмоль·л<sup>-1</sup>])</b>	<b>ALK2 FOP EPK (<math>IC_{50}</math> [мкмоль·л<sup>-1</sup>])</b>	<b>ALK1 (<math>IC_{50}</math> [мкмоль·л<sup>-1</sup>])</b>	<b>ALK5 (<math>IC_{50}</math> [мкмоль·л<sup>-1</sup>])</b>	<b>ALK6 (<math>IC_{50}</math> [мкмоль·л<sup>-1</sup>])</b>
<b>1</b>	0,11	0,09	0,54	2,60	0,42
<b>2</b>	0,08	0,06	0,41	0,61	0,94
<b>3</b>	0,09	0,07	0,49	0,66	1,00
<b>4</b>	0,60	0,65	4,30	> 10	7,50
<b>5</b>	0,16	0,13	0,90	0,72	1,30
<b>6</b>	0,15	0,18	1,70	5,30	2,90
<b>7</b>	0,19	0,17	1,20	4,40	2,70
<b>8</b>	0,17	0,12	1,50	9,60	5,30
<b>9</b>	0,46	0,40	2,60	> 10	7,20
<b>10</b>	0,41	0,39	2,90	> 10	6,40
<b>11</b>	0,49	0,47	4,70	> 10	> 10
<b>12</b>	0,80	0,81	6,80	> 10	7,00
<b>13</b>	0,62	0,57	5,30	> 10	> 10

<b>14</b>	0,48	0,51	4,60	9,10	2,90
<b>15</b>	0,76	0,74	5,10	> 10	> 10
<b>16</b>	0,82	0,83	8,70	> 10	> 10
<b>17</b>	0,92	0,91	7,00	> 10	> 10
<b>18</b>	0,71	0,60	4,70	> 10	> 10
<b>19</b>	0,74	0,81	4,20	> 10	9,30
<b>20</b>	0,09	0,09	0,61	2,50	0,49
<b>21</b>	0,06	0,053	0,36	1,80	0,72
<b>22</b>	0,39	0,34	2,17	> 10	2,77
<b>23</b>	0,67	0,87	5,60	> 10	4,50
<b>24</b>	0,07	0,06	0,42	1,90	0,80
<b>25</b>	0,08	0,07	0,54	1,50	1,00
<b>26</b>	0,47	0,59	4,30	> 10	3,60
<b>27</b>	0,88	1,20	> 10	> 10	> 10
<b>28</b>	0,03	0,02	0,13	0,58	0,16
<b>29</b>	0,13	0,15	1,60	6,80	1,60

<b>30</b>	0,12	0,13	1,50	6,00	2,60
<b>31</b>	0,10	0,09	0,77	5,30	1,40
<b>32</b>	0,07	0,05	0,28	0,69	0,50
<b>33</b>	0,17	0,15	0,76	2,70	1,80
<b>34</b>	0,18	0,17	1,10	3,40	2,10
<b>35</b>	0,1	0,091	0,63	5,7	1,8
<b>36</b>	0,19	0,23	1,30	9,30	2,90
<b>37</b>	0,24	0,24	1,70	> 10	5,40
<b>38</b>	0,06	0,06	0,64	3,40	1,10
<b>39</b>	0,07	0,06	0,35	1,40	0,39
<b>40</b>	0,10	0,08	0,90	4,20	0,86
<b>41</b>	0,47	0,71	6,40	> 10	> 10
<b>42</b>	0,19	0,15	1,40	5,60	3,75
<b>43</b>	0,10	0,09	0,52	1,00	2,00
<b>44</b>	0,09	0,08	0,67	5,70	3,05
<b>45</b>	0,12	0,10	0,89	5,00	1,25

46	0,12	0,11	0,62	5,00	2,50
47	0,14	0,15	1,10	4,20	1,50
48	0,06	0,06	0,21	2,40	1,00
49	0,14	0,13	0,57	2,90	1,10
50	0,16	0,14	0,69	2,40	1,20
51	0,16	0,15	0,78	2,70	1,50
52	0,38	0,38	3,60	> 10	4,70

В таблице выше показано, что соединения по настоящему изобретению селективно подавляют активность ALK-2 (дикого типа) и ALK-2 FOP по сравнению с ALK-1, ALK-5 и ALK-6.

Соединение 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,3,3-триметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(3Н)-он имело  $IC_{50} > 1$  мкМ в анализах ALK2 и ALK2-FOP, описанных выше.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), определенному в данном документе, которое не представляет собой 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,3,3-триметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(3Н)-он.

Пример 55. Анализ передачи сигнала BMP (костный морфогенетический белок) с применением репортерного гена

Клеточную линию гепатоцеллюлярной карциномы человека (HuH7), стабильно трансфицированную репортерной плазмидой, состоящей из элемента отклика на BMP человека (BRE) из промотора Id1, слитого с репортерным геном, представляющим собой ген люциферазы, получали посредством лентивирусной трансдукции.

Клетки содержали в DMEM (*GIBCO № 41965* с высоким содержанием глюкозы плюс L-глутамин), 10% FCS (*Amimed № 2-01F10-I*), 1% Pen/Strp (*Amimed № 4-01F00*) и 5 мкг/мл бластицидина (*InvivoGen № ant-bl-1*) при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Анализы проводили в 384-луночных плоскодонных полистироловых микротитрационных планшетах (обработанных культурой клеток) со стерильными крышками. За 16 ч. до начала анализа клетки подвергали голоданию путем замены среды на среду без бластицидина и FCS. Перед анализом клетки отделяли от флакона для исходной культуры с применением

трипсина/EDTA и подсчитывали. Клеточную суспензию получали в той же среде без бластицидина и FCS. В каждую лунку планшета, уже содержащего последовательные разведения каждого соединения в DMSO (конечная концентрация DMSO 0,5%), добавляли по  $2 \times 10^4$  клеток в общем объеме 40 мкл. Клетки и соединение инкубировали в течение 1 ч. при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, после чего осуществляли стимуляцию с помощью рекомбинантного BMP6 (R&D Systems № 507-BP/CF) в количестве 5 мкл на лунку при конечной концентрации 100 нг/мл. Аналитические планшеты инкубировали еще 5 часов при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, после чего проводили измерение уровней люциферазы.

Количественное определение экспрессированной люциферазы осуществляли с применением системы для анализа люциферазы Steady-Glo® (Promega № E2520). В каждую лунку добавляли по 5 мкл реагента Steady-Glo®, образцы перемешивали путем интенсивного встряхивания планшета, после чего проводили измерение люминесценции на многоканальном ридере PHERAstar™ в режиме 1 секунда/лунка (оптический модуль для измерений люминесценции в диапазоне длин волн от 230 нм до 750 нм).

Значения IC<sub>50</sub> для данного антагониста соответствуют концентрации соединения, необходимой для подавления половины максимального сигнала, генерируемого добавленным агонистом BMP6 (100 нг/мл). Значения специфической активности соединений по настоящему изобретению дополнительно описаны в таблице ниже.



<b>Прим.</b>	<b>Значения IC<sub>50</sub> в анализе MSD с репортером BMP на клетках HuH7, [мкмоль л<sup>-1</sup>]</b>	
<b>1</b>	0,13	
<b>2</b>	0,05	
<b>3</b>	0,05	
<b>4</b>	1,05	
<b>5</b>	0,06	
<b>6</b>	0,66	
<b>7</b>	0,21	
<b>8</b>	0,15	
<b>9</b>	0,54	
<b>10</b>	0,73	
<b>11</b>	0,64	
<b>12</b>	0,80	
<b>13</b>	0,79	
<b>14</b>	0,68	

<b>Прим.</b>	<b>Значения IC<sub>50</sub> в анализе MSD с репортером BMP на клетках HuH7, [мкмоль л<sup>-1</sup>]</b>	
<b>15</b>	1,50	
<b>16</b>	1,20	
<b>17</b>	1,20	
<b>18</b>	0,42	
<b>19</b>	1,90	
<b>20</b>	0,14	
<b>21</b>	0,06	
<b>22</b>	0,54	
<b>23</b>	1,20	
<b>24</b>	0,06	
<b>25</b>	0,09	
<b>26</b>	0,70	
<b>27</b>	2,35	
<b>28</b>	0,04	

<b>Прим.</b>	<b>Значения IC<sub>50</sub> в анализе MSD с репортером BMP на клетках HuH7, [мкмоль л<sup>-1</sup>]</b>	
<b>29</b>	0,24	
<b>30</b>	0,13	
<b>31</b>	0,13	
<b>32</b>	0,07	
<b>33</b>	0,33	
<b>34</b>	0,19	
<b>35</b>	0,14	
<b>36</b>	0,39	
<b>37</b>	0,30	
<b>38</b>	0,10	
<b>39</b>	0,11	
<b>40</b>	0,10	
<b>41</b>	0,63	
<b>42</b>	0,31	

<b>Прим.</b>	<b>Значения IC<sub>50</sub> в анализе MSD с репортером BMP на клетках HuH7, [мкмоль л<sup>-1</sup>]</b>	
<b>43</b>	0,12	
<b>44</b>	0,23	
<b>45</b>	0,21	
<b>46</b>	0,13	
<b>47</b>	0,28	
<b>48</b>	0,083	

В таблице выше показано, что соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в лечении гетеротопической оссификации.

**Пример 56. Соединение А (соединение по примеру 1) предупреждает вызванное терпентиновым маслом повышение концентрации гепсидина в сыворотке крови у крыс**

Для определения того, способно ли соединение А предотвратить острое повышение концентрации гепсидина в сыворотке крови во время острофазовой реакции, вызванной однократной подкожной (sc.) инъекцией терпентинового масла (ТО), применяли соединение А (3 или 10 мг/кг) или среду-носитель (натрий-карбоксиметилцеллюлоза:вода:Tween 80, 0,5:99:0,5) перорально (р. о.) в дозе 5 мл/кг для самцов крыс Спрег-Джули (n=8 крыс на группу; диапазон массы тела: 300-360 г) за час до sc.-инъекции 1 мл/кг ТО. Крыс содержали в группах по двое животных на клетку при 25°C с циклом чередования света и темноты 12:12 ч. и кормили стандартным рационом для грызунов, содержащим 18,2% белка и 3,0% жира, с калорийностью 15,8 МДж/кг (3890, Provimi Kliba SA), при этом корм и воду предоставляли *ad libitum*. Измерения концентрации гепсидина в сыворотке крови проводили с применением специально созданного анализа LC-MRM.

Через 6 часов после сублингвального применения ТО были взяты образцы крови и сыворотка была получена из цельной крови с использованием пробирок для центрифугирования, содержащих активатор свертывания (Sarstedt). Уровни гепсидина в сыворотке крови были сильно снижены у крыс, обработанных соединением А, в этот момент времени. Через 24 ч. после применения ТО крыс умерщвляли путем передозировки CO<sub>2</sub> и кровь выделяли путем венопункции для получения сыворотки, как описано выше. LC-MRM-измерения гепсидина демонстрировали, что у крыс, обработанных с использованием 3 мг/кг соединения А, концентрация гепсидина в сыворотке крови вернулась на уровни обработанных средой-носителем крыс, которых подвергали воздействию ТО, но все еще оставалась значительно сниженной у крыс, обработанных с использованием 10 мг/кг соединения А (\*\*p < 0,001; фигура 4; результаты выражены как среднее значение+SEM), соединение А называется "соединением". Статистические анализы проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., Ла-Хойя, Калифорния) посредством осуществления двухфакторного дисперсионного анализа повторных измерений с последующим использованием апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта при сравнении групп обработки с контрольной группой, обработанной средой-носителем.

Данные результаты указывают на то, что соединение по настоящему изобретению применимо в лечении анемии, обусловленной хроническим заболеванием.

**Пример 57. Снижение тяжести индуцированной воспалением анемии у мышей при применении соединения А (соединения из примера 1)**

Чтобы оценить, снижает ли соединение А тяжесть анемии, связанной с

хроническим воспалением, авторы настоящего изобретения тестировали его терапевтическую эффективность в мышинной модели обусловленной воспалением анемии/анемии, обусловленной хроническим заболеванием (Sasu *et al.*, Blood 115:3616-3624, 2010), индуцированной внутрибрюшинной (ip.) инъекцией уничтоженных нагреванием частиц с *Brucella abortus* (BA), растворенных в PBS, самцам мышей C57BL/6J в возрасте 10 недель (диапазон массы тела: 23-30 г). Мышей содержали в группах до пяти животных на клетку при 25°C с циклом чередования света и темноты 12:12 ч. и кормили стандартным рационом для грызунов, содержащим 18,2% белка и 3,0% жира, с калорийностью 15,8 МДж/кг (3890, Provimi Kliba SA), при этом корм и воду предоставляли *ad libitum*. Через 6 дней после однократного ip.-введения  $1,2 \times 10^9$  BA-частиц/мл в дозе 10 мл/кг у мышей, которым инъецировали BA, наблюдались явные признаки анемии и проявлялось значительное снижение концентрации гемоглобина, определенной в цельной крови, собранной из хвостовой вены в пробирки, покрытые EDTA, и измеренной с помощью автоматического гематологического анализатора (VetABC, medical solution gmbh) по сравнению с интактным контролем в виде самцов мышей C57BL/6J, обработанных посредством однократной ip.-инъекции PBS (10 мл/кг). На этой стадии мышей, которым инъецировали BA, рандомизировали в контрольную группу, обработанную средой-носителем, и группу обработки в соответствии с равными показателями снижения гемоглобина и массы тела в качестве параметров первого и второго ранга соответственно. Мышей, обработанных BA, затем подвергали 1-недельной пероральной терапевтической обработке с использованием соединения А (10 или 30 мг/кг, b.i.d.) или среды-носителя (натрий-карбоксиметилцеллюлоза:вода:Tween 80, 0,5:99:0,5). Животных умерщвляли передозировкой CO<sub>2</sub> и цельную кровь собирали в пробирки, покрытые EDTA, и измеряли с помощью автоматического гематологического анализатора, как описано ранее. Обработка соединением А значительно улучшала значения гемоглобина и гематокрита в крови по сравнению с животными с анемией, обработанными средой-носителем (\*\*p < 0,0001; фигуры 5 и 6; результаты выражены как среднее значение+SEM), соединение А называется "соединением". Статистические анализы проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., Ла-Хойя, Калифорния) посредством осуществления однофакторного дисперсионного анализа с последующим использованием апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта при сравнении групп обработки с контрольной группой, обработанной средой-носителем.

Данные результаты указывают на то, что соединение по настоящему изобретению может быть применимо в лечении анемии, обусловленной хроническими заболеваниями.

**Пример 58. Соединение А (соединение из примера 1) предупреждает гетеротопическую оссификацию у крыс, индуцированную тенотомией ахиллова сухожилия в срединной точке**

Чтобы проверить, способно ли соединение А предотвращать гетеротопическую оссификацию (НО) мягкой ткани, индуцированную травмой, авторы настоящего

изобретения тестировали его терапевтическую эффективность в крысиной модели односторонней тенотомии ахиллова сухожилия в срединной точке (Rooney *et al.*, Matrix 12: 274-281, 1992). Для этого левое ахиллово сухожилие 8-недельных самок крыс линии Wistar (масса тела в диапазоне 190-265 г) полностью рассекали с помощью стерильного скальпеля (номер лезвия 11) под действием ингаляционного наркоза с использованием изофлурана с сопутствующей обезболивающей обработкой с применением 0,03 мг/кг бупренорфина в течение 48 часов через каждые 10-12 ч. подкожно. Профилактическую пероральную обработку с использованием соединения А (10 мг/кг q.d.) или среды-носителя (натрий-карбоксиметилцеллюлоза:вода:Tween 80, 0,5:99:0,5) проводили в течение 10 недель, начиная со дня оперативного вмешательства (n=11-12 крыс на группу). После оперативного вмешательства крыс содержали по отдельности в течение 3-4 суток, а после этого содержали в группах по двое животных на клетку при 25°C с циклом чередования света и темноты 12:12 ч. и кормили стандартным рационом для грызунов, содержащим 18,2% белка и 3,0% жира, с калорийностью 15,8 МДж/кг (3890, Provimi Kliba SA), при этом корм и воду предоставляли *ad libitum*. Эффективность обработки оценивали в продольном направлении путем получения рентгенограмм оперированной дистальной конечности (система Faxitron LX-60) через 4 и 10 недель после тенотомии. Объем гетеротопической костной ткани количественно определяли *in vivo* с помощью компьютерной микротомографии (микро-КТ) под действием ингаляционного наркоза с использованием изофлурана (прибор vivaCT40, Scanco Medical AG; разрешение 17,5 мкм) через 6 и 9 недель после оперативного вмешательства. Через 4 недели после тенотомии 67% животных, обработанных соединением А, демонстрировали рентгенологическое подтверждение начала НО по сравнению со 100% оперированных крыс, обработанных средой-носителем, что указывает на то, что соединение А способно значительно ослаблять процесс НО. Количественная оценка общего объема гетеротопической костной ткани через 6 и 9 недель после оперативного вмешательства подтверждала значительное снижение НО у крыс, обработанных соединением А, по сравнению с крысами, обработанными средой-носителем (\*\*p < 0,001; фигура 7; результаты выражены как среднее значение+SEM), соединение А называется "соединением". Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., Ла-Хойя, Калифорния) с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с последующим использованием апостериорного критерия множественных сравнений Бонферрони.

Данные результаты указывают на то, что соединение по настоящему изобретению применимо при лечении гетеротопической оссификации.

**Пример 59. Соединение А (соединение из примера 1) предупреждает ALK2-зависимую гетеротопическую оссификацию у мышей**

Гетеротопическая оссификация (НО) также возникает при некоторых генетических нарушениях, таких как прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (FOP), которая обусловлена мутацией приобретения функции в гене *ALK2*. Чтобы определить,

способно ли соединение А предупреждать ALK2-зависимую НО мягкой ткани, авторы настоящего изобретения тестировали его терапевтическую эффективность на трансгенной мышью модели с условной сверхэкспрессией *ALK2(Q207D)* (Fukuda *et al.*, Genesis 44, 159-167, 2006). Сверхэкспрессия *ALK2(Q207D)* была индуцирована локально в левой икроножной мышце самцов и самок мышей *ALK2(Q207D)* в возрасте 5 недель (самцы со средней массой тела: 19,5 г, самки: 16,5 г) под действием ингаляционного наркоза с использованием изофлурана путем внутримышечной инъекции аденовируса-Cre (Ad-Cre,  $5 \times 10^8$  бляшкообразующих единиц) и 10 мкМ кардиотоксина для индукции локального повреждения скелетных мышц одновременно с индукцией трансгена. Профилактическую пероральную обработку с использованием соединения А (10 мг/кг b.i.d.) или среды-носителя (натрий-карбоксиметилцеллюлоза:вода:Tween 80, 0,5:99:0,5) проводили в течение 5 недель, начиная за двое суток до индукции трансгена (n=5-6 мышей на группу). Мышей содержали при 25°C с циклом чередования света и темноты 12:12 ч. и кормили стандартным рационом для грызунов, содержащим 18,2% белка и 3,0% жира, с калорийностью 15,8 МДж/кг (3890, Provimi Kliba SA), при этом корм и воду предоставляли *ad libitum*. Эффективность обработки оценивали в продольном направлении путем получения рентгенограмм левой конечности (система Faxitron LX-60) через 3 и 5 недель после индукции. Объем гетеротопической костной ткани количественно определяли *in vivo* с помощью компьютерной микротомографии (микрoКТ) под действием ингаляционного наркоза с использованием изофлурана (прибор vivaCT40, Scanco Medical AG; разрешение 14 мкм). Через 3 и 5 недель после индукции ни у одного из самцов мышей, обработанных соединением А, не было рентгенологического подтверждения НО и только у одной из пяти самок мышей было рентгенологическое подтверждение НО по сравнению с 83% самцов, обработанных средой-носителем, и 67% самок, обработанных средой-носителем, мышью *ALK2(Q207D)*, что указывает на то, что соединение А способно предупреждать развитие ALK2-зависимой НО. Количественная оценка общего объема гетеротопической костной ткани в те же моменты времени подтверждала, что гетеротопическая костная ткань отсутствовала у самцов, обработанных соединением А, и у четырех из пяти самок, но присутствовала у мышей, обработанных средой-носителем, *ALK2(Q207D)* обоих полов (фигура 8; результаты выражены как среднее значение+SEM). Данные результаты указывают на то, что соединение по настоящему изобретению может быть применимо в лечении FOP.

**Пример 60. Соединение А (соединение из примера 1) индуцирует увеличение костной ткани у пожилых крыс**

Для оценки анаболического потенциала соединения А в отношении костной ткани тестировали его терапевтическую эффективность у пожилых самок крыс в качестве модели возрастного остеопороза человека и других состояний с низкой костной массой. С этой целью 18-месячных самок крыс линии Wistar (n=8-9 крыс на группу; диапазон массы тела: 330-460 г) подвергали двухмесячной пероральной обработке соединением А (5 мг/кг q.d.) один раз в сутки или средой-носителем (натрий-

карбоксиметилцеллюлоза:вода:Tween 80, 0,5:99:0,5). Крыс содержали при 25°C с циклом чередования света и темноты 12:12 ч. и кормили стандартным рационом для грызунов, содержащим 18,2% белка и 3,0% жира, с калорийностью 15,8 МДж/кг (3890, Provimi Kliba SA), при этом корм и воду предоставляли *ad libitum*. Эффективность обработки определяли с помощью периферической количественной компьютерной томографии *in vivo* (pQCT) и компьютерной микротомографии (микро-КТ) метафиза левой проксимальной большеберцовой кости под действием ингаляционного наркоза с использованием изофлурана (Stratec-Norland XCT-2000 pQCT; размер вокселя: 0,1 мм x 0,1 мм x 0,5 мм; прибор vivaCT40, Scanco Medical AG; разрешение 12,5 мкм) после 8 недель обработки. У животных, обработанных соединением А, наблюдалось увеличение общего содержания минеральных веществ в костной ткани (ВМС) и плотности (ВМД), что было связано с увеличением костной ткани в обоих отделах кости, что отражалось увеличенной толщиной кортикального слоя кости и ВМД губчатого вещества. Последнее было связано с увеличением толщины трабекулы, но не числа трабекул. Таким образом, соединение А является костным анаболиком для скелета пожилого организма. Средние процентные изменения относительно исходного уровня для структурных показателей большеберцовой кости приведены в таблице ниже.

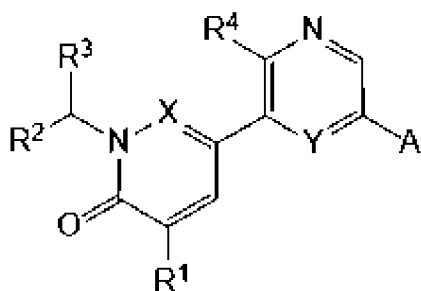
% изменения относительно исходного уровня <sup>1</sup>	Среда-носитель (n=8)	5 мг/кг соединения А (n=9)
Общее ВМС <sup>2</sup>	-1,1 ± 0,8	4,3 ± 1,7*
Общее ВМД	-3,0 ± 0,9	5,6 ± 0,6***
ВМД губчатого вещества	-4,9 ± 1,1	5,9 ± 2,0***
BV/TV <sup>2</sup> губчатого вещества	-6,5 ± 1,7	8,9 ± 3,0***
Толщина кортикального слоя	0,1 ± 1,2	12,0 ± 2,2***
Толщина трабекулы	0,6 ± 1,2	11,1 ± 2,9**
Число трабекул	-9,1 ± 3,5	-0,6 ± 5,4

<sup>1</sup>Данные представляют собой средние значения ± SEM. <sup>2</sup>Общее ВМС, измеренное с помощью pQCT. Все другие параметры определяли с помощью микро-КТ. <sup>3</sup>BV/TV: объем кости на объем ткани. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc, Ла-Хойя, Калифорния) с помощью непарного t-критерия Стьюдента. Статистическая значимость обозначается следующим образом: \*, p < 0,05; \*\*, p < 0,01; \*\*\*, p < 0,001 относительно крыс, обработанных средой-носителем.

Данные результаты указывают на то, что соединение по настоящему изобретению может быть применимо в лечении остеопороза человека.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

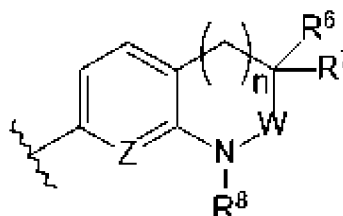
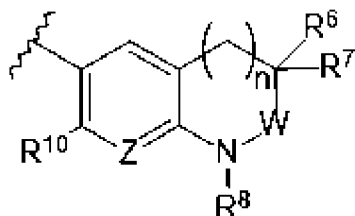
1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



(I),

где

A представляет собой



или

;

R<sup>1</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкокси;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляют собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, которое может содержать один гетероатом;

X представляет собой N или -CH;

R<sup>4</sup> представляет собой водород или амино;

Y представляет собой N или -CR<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой водород или фтор;

Z представляет собой N или -CR<sup>9</sup>;

n равняется 0, 1 или 2;

W представляет собой -C(=O)- или -S(O)<sub>2</sub>-;

R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляют собой водород, фтор или C<sub>1-4</sub>алкил;

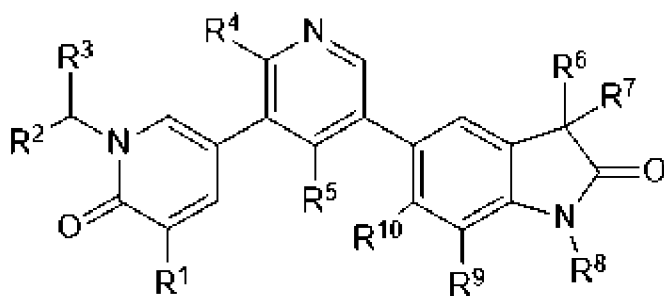
R<sup>8</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил-C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкил, гидрокси-C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>9</sup> представляет собой водород, галоген или C<sub>1-4</sub>алкил; и

R<sup>10</sup> представляет собой водород или галоген.

2. Соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль,

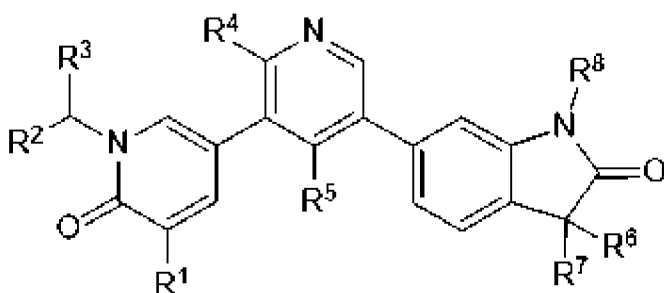




(Ia),

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> являются такими, как определено в п. 1.

3. Соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль,



(Ib),

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> являются такими, как определено в п. 1.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой водород.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляют собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> одновременно представляют собой метил.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>4</sup> представляет собой водород.

8. Соединение по любому из п. 1 или пп. 4-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой -CH.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляют собой водород или фтор.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^8$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил.

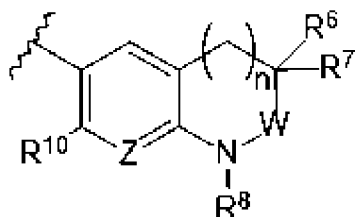
11. Соединение по любому из п. 1 или пп. 4-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой -CH.

12. Соединение по любому из п. 1 или пп. 4-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где

W представляет собой -C(=O)-.

13. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой



$R^1$  представляет собой водород;

$R^2$  и  $R^3$  представляют собой  $C_{1-6}$ алкил;

X представляет собой -CH;

$R^4$  представляет собой водород;

Y представляет собой -CR<sup>5</sup>;

$R^5$  представляет собой водород;

Z представляет собой -CR<sup>9</sup>;

n равняется 0;

W представляет собой -C(=O)-;

$R^6$  и  $R^7$  представляют собой водород;

$R^8$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил- $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил;

$R^9$  представляет собой водород; и

$R^{10}$  представляет собой водород.

14. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из группы, состоящей из:

5-(5-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-1-метилиндолин-2-она;

5-(1'-изопропил-5'-метокси-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

5-(5-(1-изопропил-5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-1-метилиндолин-2-она;

1-метил-5-(6'-оксо-1'-(пентан-3-ил)-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;

- 5-(5'-этил-1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;
- 5-(1'-циклобутил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;
- 5-(1'-(втор-бутил)-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;
- 5-(1'-циклопентил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;
- 5-(1'-этил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;
- 5-(1'-циклопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;
- 5-(1'-(циклобутилметил)-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;
- 1-метил-5-(6'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;
- 5-(1'-(2-этилбутил)-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;
- 5-(1'-изобутил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;
- 5-(1'-(метоксиметил)-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;
- 1-метил-5-(6'-оксо-1'-(3,3,3-трифторпропил)-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;
- 5-(1'-изопентил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;
- 1-метил-5-(6'-оксо-1'-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;
- 1-метил-5-(1'-метил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;
- 1-этил-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;
- 1-изопропил-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;
- 3-этил-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;
- 3,3-дифтор-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;
- 1-изобутил-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;
- 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-пропилиндолин-2-она;
- 6-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;
- 5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-

пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(3H)-она;

6-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метил-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-она;

5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-(2-метоксиэтил)индолин-2-она;

5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-(3-метоксипропил)индолин-2-она;

5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,3,3-триметил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(3H)-она;

6-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3,3-диметилиндолин-2-она;

6-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-метилиндолин-2-она;

5-(5-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридин-3-ил)индолин-2-она;

5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1,7-диметилиндолин-2-она;

7-фтор-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

6-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метил-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-она;

1-(циклобутилметил)-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;

7-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метил-4,5-дигидро-1H-бензо[*b*]азепин-2(3H)-она;

1-(2-этилбутил)-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;

5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(3H)-она;

5-(2-амино-1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-1-метилиндолин-2-она;

5-(5-амино-6-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиразин-2-ил)-1-метилиндолин-2-она;

5-(5-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)-1-метилиндолин-2-она;

1-(2-гидроксиэтил)-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она;

5-(6-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиразин-2-ил)-1-метилиндолин-2-она;

1-(3-гидроксипропил)-5-(1'-изопропил-6'-оксо-1',6'-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-ил)индолин-2-она и

1-изопропил-5'-(1-метил-2,2-диоксидо-1,3-дигидробензо[с]изотиазол-5-ил)-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-она.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

16. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько терапевтически активных средств.

17. Способ подавления активности рецептора ALK-2 у субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли.

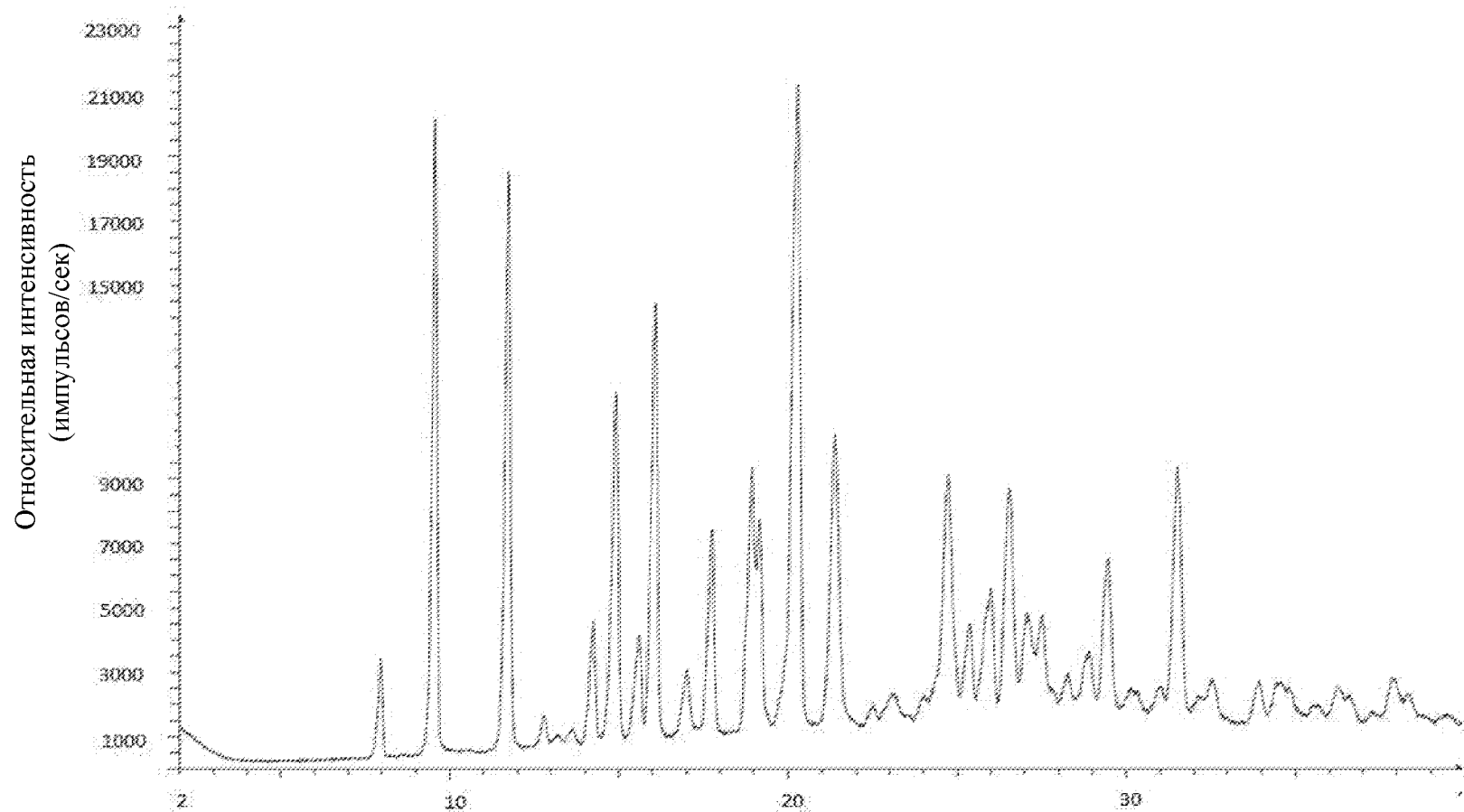
18. Способ лечения нарушения или заболевания, выбранного из анемии, обусловленной хроническим заболеванием, гетеротопической оссификации, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли.

19. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенные для применения в качестве лекарственного препарата.

20. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенные для применения в лечении нарушения или заболевания, выбранного из анемии, обусловленной хроническим заболеванием, гетеротопической оссификации, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии.

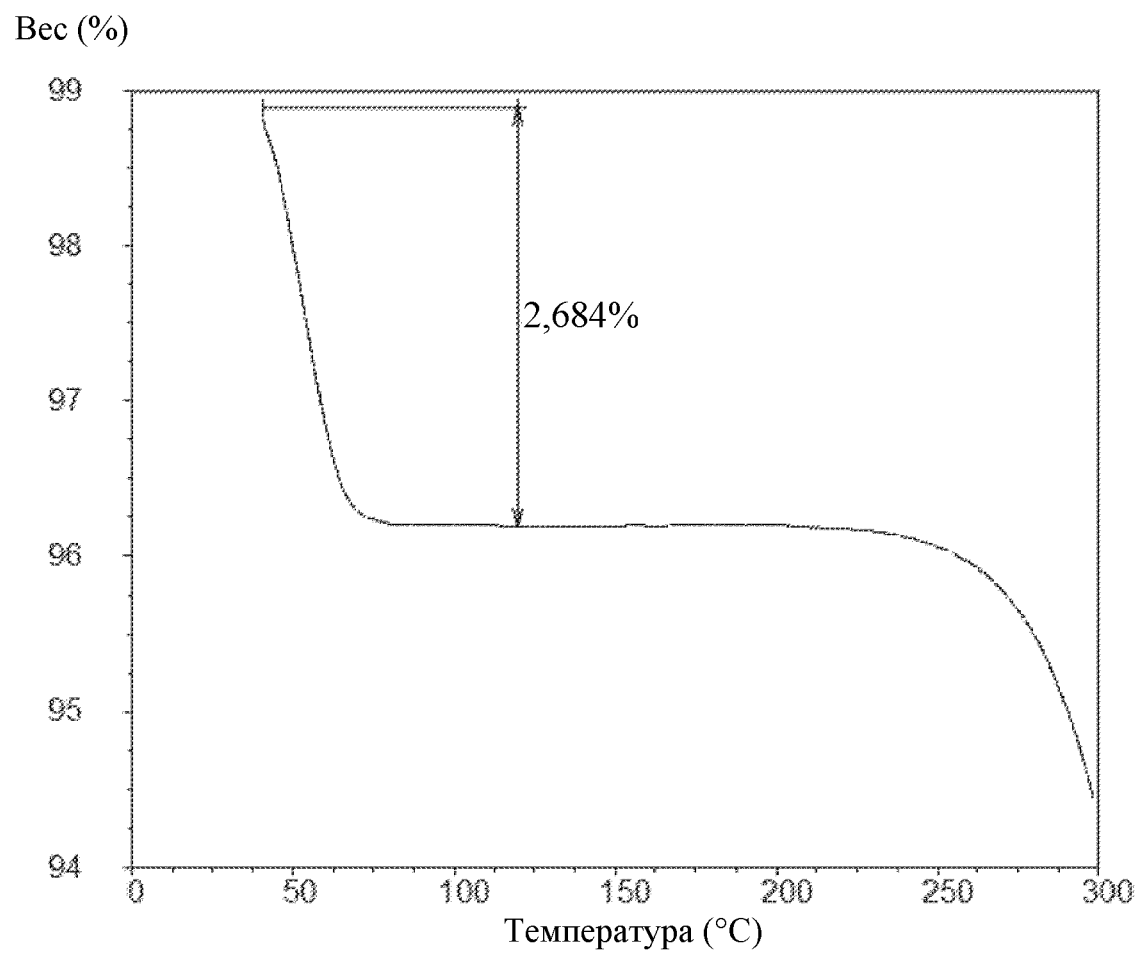
21. Применение соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения нарушения или заболевания, выбранного из анемии, обусловленной хроническим заболеванием, гетеротопической оссификации, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии.

По доверенности



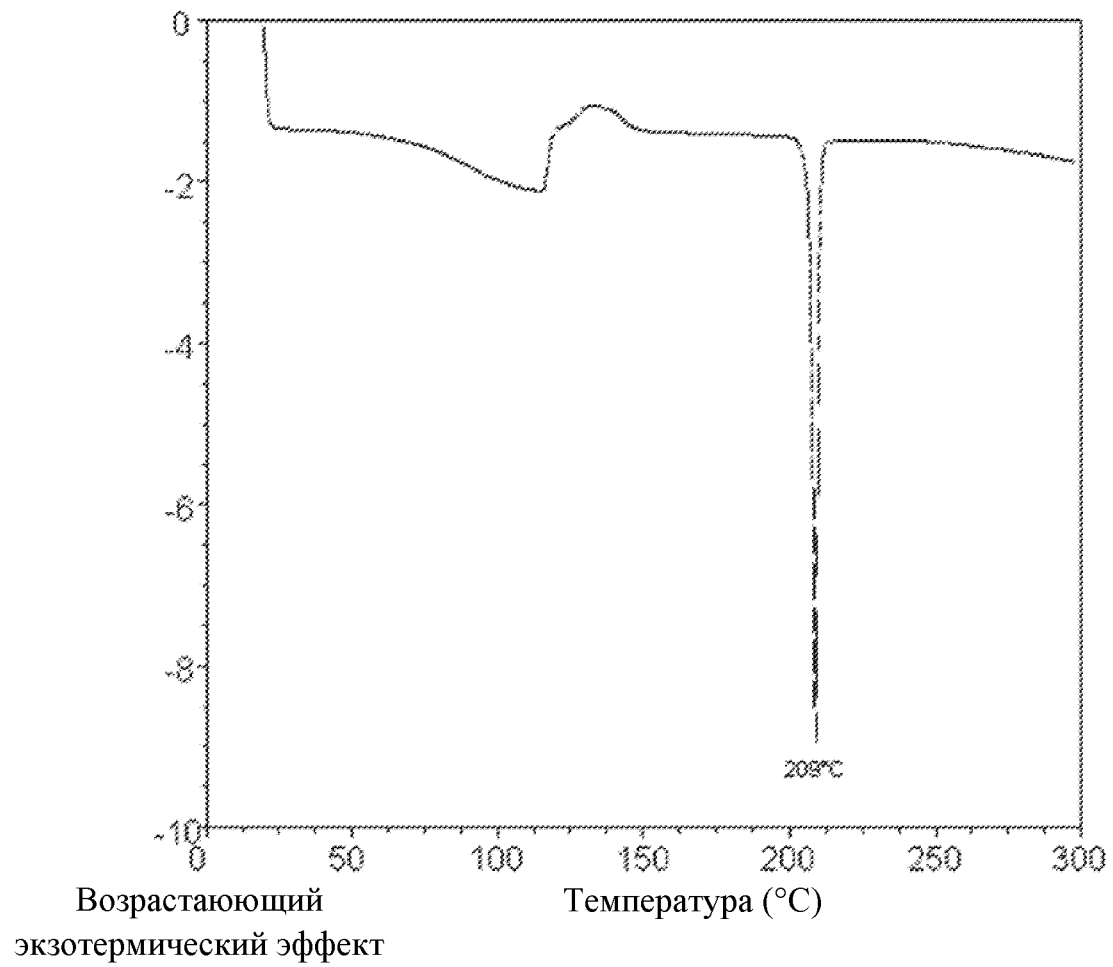
Шкала 2-тета

Фигура 1



Фигура 2

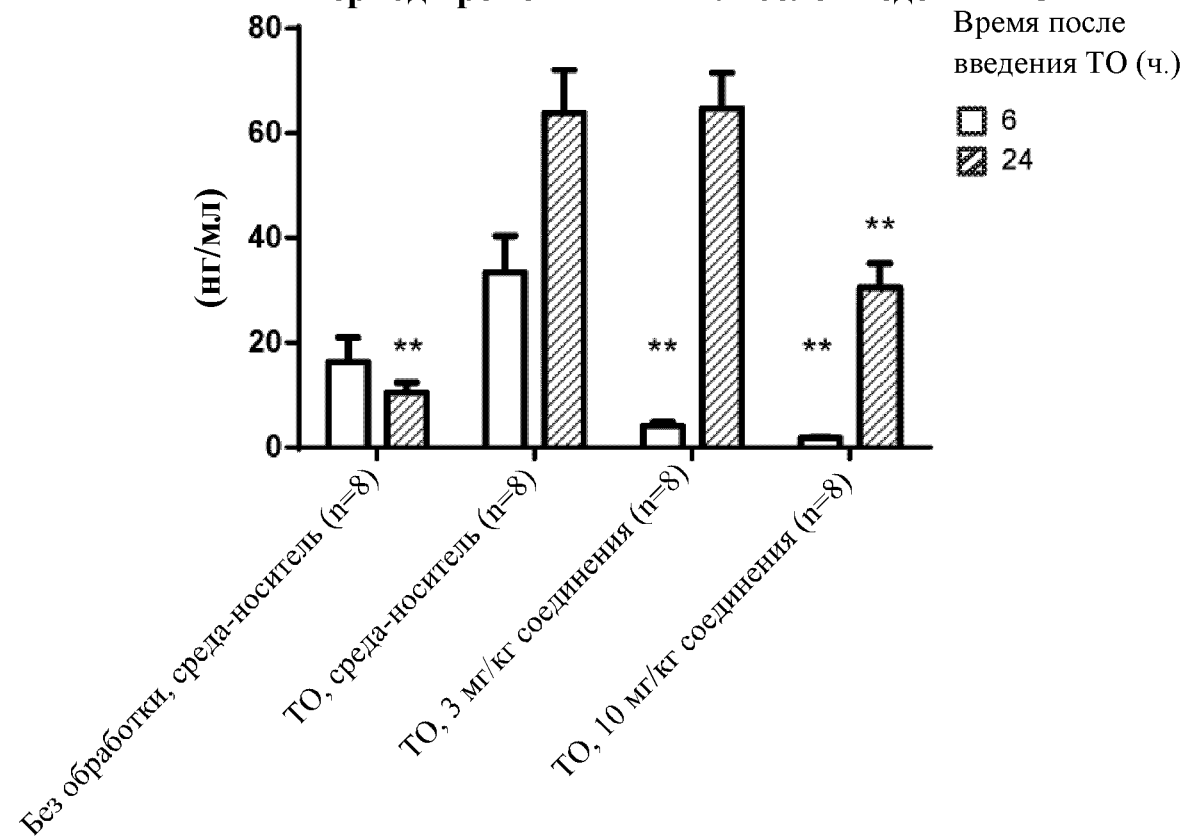
Тепловой поток (Вт/г)



Фигура 3

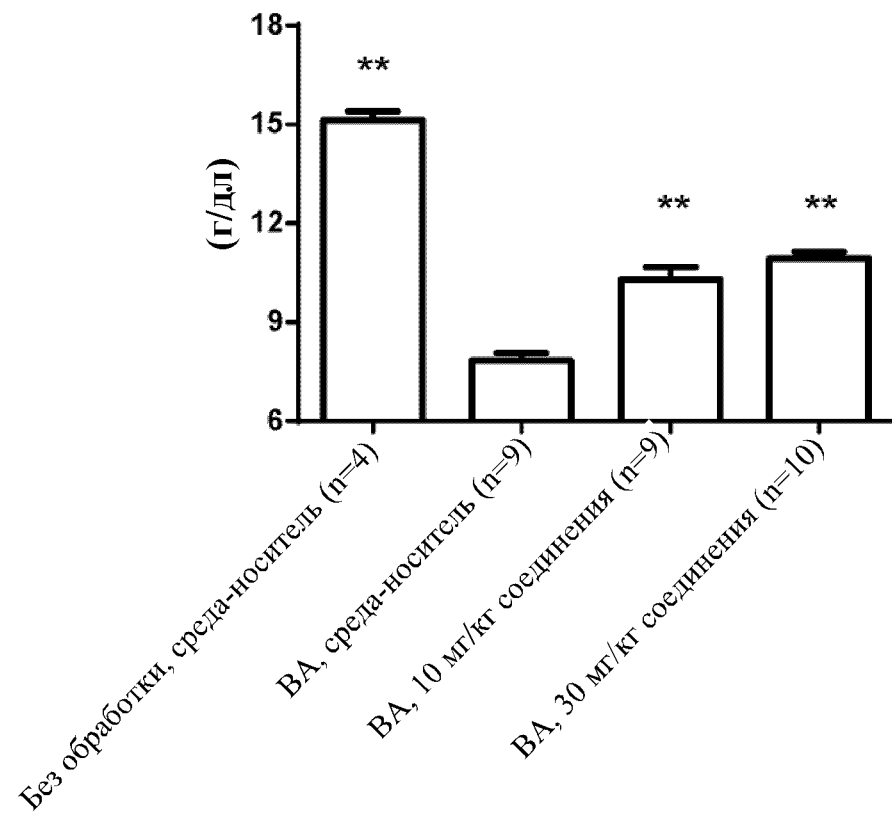


Динамика гепсидина в сыворотке крови в период времени 6 и 24 ч. после введения ТО



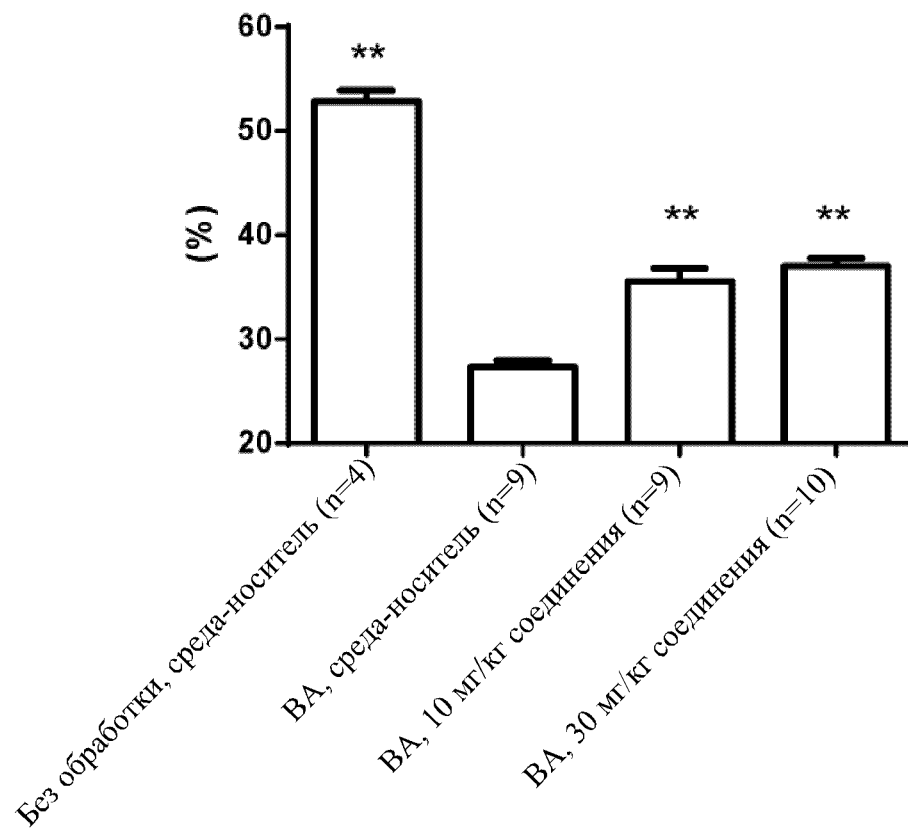
Фигура 4

Концентрация гемоглобина после  
обработки в течение 1 недели



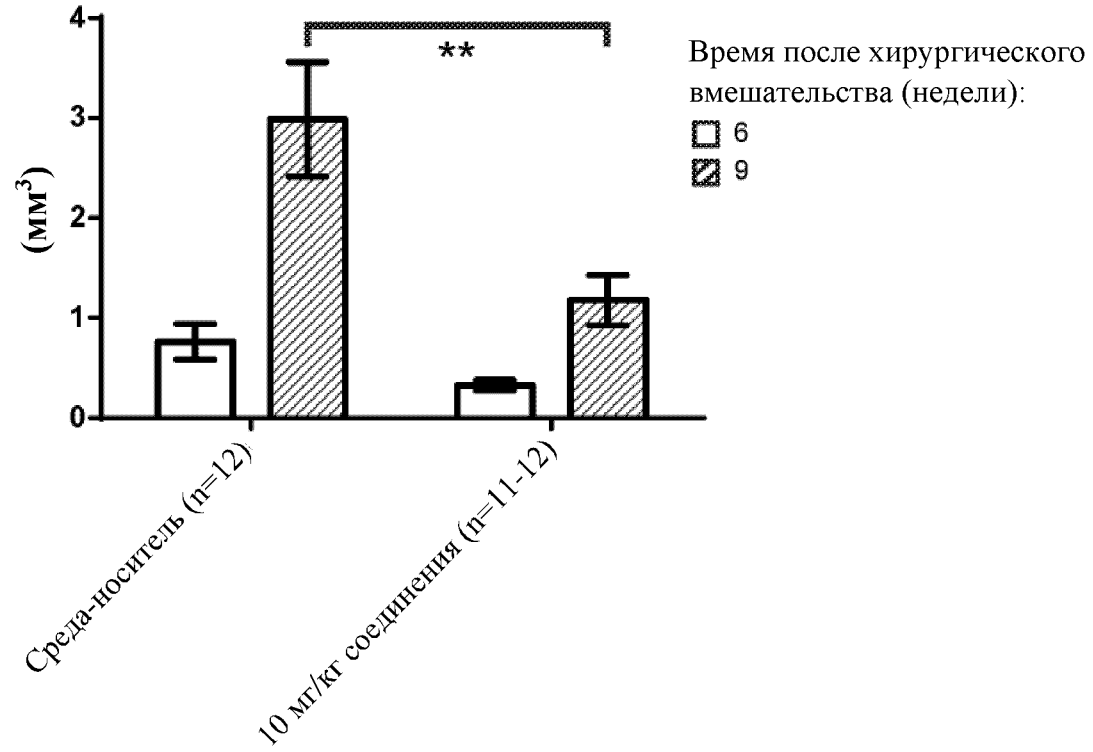
Фигура 5

Гематокрит после обработки в течение 1 недели

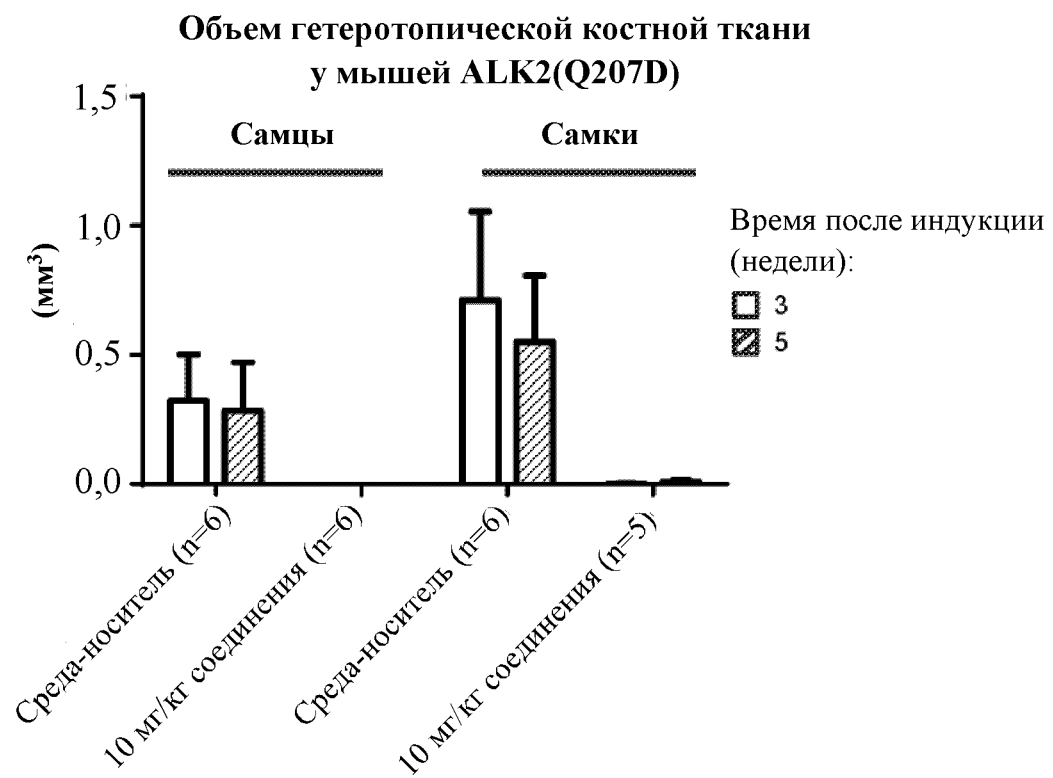


Фигура 6

Динамика общего объема  
гетеротопической костной ткани



Фигура 7



Фигура 8