

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037067**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.02

(21) Номер заявки
201991700

(22) Дата подачи заявки
2018.01.16

(51) Int. Cl. **C07D 403/04** (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) **СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ JAK1**

(31) **62/447,057**

(32) **2017.01.17**

(33) **US**

(43) **2020.01.31**

(86) **PCT/EP2018/051038**

(87) **WO 2018/134213 2018.07.26**

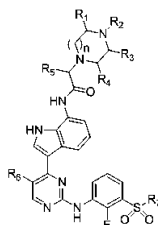
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
**Нильссон Карл Магнус, Остранд
Анника Биргитта Маргарета,
Берггрен Анна Ингрид Кристина,
Йоханссон Йохан Р., Лепистё Матти
Юхани (SE), Каваткар Самир
Пралхад, Су Цибинь (US), Кеттл
Джейсон Грант (GB)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)**

(56) WO-A1-2009046416
WO-A2-2009118567
WO-A1-2017050938

(57) В данном документе раскрыты соединения формулы (I)



и их фармацевтически приемлемые соли, где R₁-R₈ имеют любые из значений, определенных в данном документе. Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I), и способы их применения.

B1**037067****037067****B1**

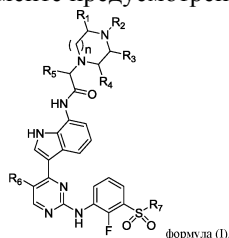
Уровень техники

Семейство JAK (Янус-ассоциированной киназы) включает четыре нерецепторные тирозинкиназы, JAK1, JAK2, JAK3 и Tyk2, которые играют критическую роль в опосредованной цитокином и фактором роста передаче сигнала (Schindler C, and Darnell JE Jr., Annu. Rev. Biochem. 1995;64:621-651). Киназа JAK1 взаимодействует, среди прочих, с рецепторами интерферона I типа (например, IFN-альфа), интерферона II типа (например, IFN-гамма), с общей гамма-цепью γ c (например, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21) и с семейством интерлейкина-6 (IL-10, IL-13 и IL-22) (N Engl J Med 2013, 368, 161-170). После того, как такие цитокины связываются с их рецепторами, происходит олигомеризация рецептора, что обеспечивает перемещение цитоплазматических хвостов ассоциированных JAK-киназ в более близкое положение и облегчение транс-фосфорилирования и активации тирозиновых остатков JAK-киназы. Фосфорилированные JAK-киназы связывают и активируют различные белки, являющиеся переносчиками сигнала и активаторами транскрипции (STAT). Затем такие белки STAT димеризуются и перемещаются в ядро, где они функционируют и как сигнальные молекулы, и как факторы транскрипции, и, наконец, связываются с конкретными последовательностями ДНК, присутствующими в промоторах цитокин-чувствительных генов (Leonard et al., (2000), J. Allergy Clin. Immunol. 105:877-888). Различные иммунодефицитные и аутоиммунные заболевания, такие как виды аллергии, астма, гнездная алопеция, отторжение трансплантата (аллотрансплантата), ревматоидный артрит, амиотрофический латеральный склероз и рассеянный склероз, а также солидные и гематологические формы рака возникают вследствие нарушения передачи сигнала по пути JAK/STAT. См., например, Frank, (1999), Mol. Med. 5:432-456 Vijayakrishnan et al., Trends Pharmacol. Sci 2011, 32, 25-34 и Flanagan et al.; Open Rheumatol J. 2012, 6, 232-244; N Engl J Med 2013, 368, 161-170; Exp. Dermatol. 2014, 23, 7-11; J. Med. Chem. 2014, 57, 5023-5038, J Allergy Clin Immunol 2014;133:1162-74 и Expert Opin Orp Drug(2015) 3(4), 419-431.

Важной особенностью JAK1 является способность образовывать пару с другими JAK-киназами во внутриклеточных доменах различных субъединиц рецептора. Например, JAK3 ассоциируется с общей гамма-цепью (γ c) различных цитокиновых рецепторов и образует пару с JAK1 (Immunol. Rev. 2008, 223, 132-142). Было показано, что JAK1 является доминирующей по сравнению с JAK3, и ингибирование JAK1 является достаточным для деактивации передачи сигнала посредством общей гамма-цепи, несмотря на активность JAK3 (Chem. Biol. 2011, 18 (3), 314-323). Таким образом, селективное ингибирование JAK1 может быть достаточным для лечения ряда воспалительных и аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с передачей сигнала с помощью цитокина по пути JAK1/JAK3-STAT. Однако разработка селективных ингибиторов JAK1, которые характеризуются незначительной или отсутствующей побочной активностью в отношении других JAK-киназ, является сложной задачей. В частности, соединения, идентифицированные как селективные ингибиторы JAK1, находящиеся в настоящее время в клинических испытаниях, проявляют только незначительную селективность в отношении JAK1 (Future Med. Chem. (2015) 7(2), 203-235). Например, приведенные значения селективности в отношении JAK1/JAK2 в биохимических анализах для JAK1-ингибиторов в активной разработке для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как филготиниб (J. Med. Chem. 2014, 57, 9323-9342) и АВТ-494 (WO 2015061665 - фиг. 1), составляют 2,8 на основе IC₅₀, измеренной примерно при Km АТР. Таким образом, ожидают, что такие соединения будут характеризоваться некоторой целевой активностью в отношении других JAK-киназ и, таким образом, дополнительными побочными эффектами, которые можно было бы ограничить с помощью более селективных JAK1-ингибиторов. Следовательно, существует необходимость в разработке высокоэффективных и селективных JAK1-ингибиторов для лечения нарушений, связанных с JAK1, например, лейкоза, лимфомы, отторжения трансплантата (например, отторжение трансплантата островковых клеток поджелудочной железы, для применения при трансплантации костного мозга (например, реакции "трансплантат против хозяина"), аутоиммунных заболеваний (например, диабета 1 типа) и воспаления (например, астмы, аллергических реакций) без каких-либо реальных или предполагаемых побочных эффектов, связанных с побочной активностью, таких как анемия.

Краткое описание

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые способны селективно ингибировать JAK1. Соответственно в данном документе предусмотрены соединения формулы (I)



где

каждый из R₁, R₃ и R₄ по отдельности выбран из водорода и метила;
R₂ выбран из водорода, метила и -CH₂CH₂OH;
n равняется 1 или 2;

R_5 выбран из метила, этила и $-\text{CH}_2\text{OR}_8$;
 R_6 выбран из метила, хлора и фтора;
 R_7 выбран из метила, этила и циклопропила и
 R_8 выбран из метила, этила и бензила;
или их фармацевтически приемлемая соль.

В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые разбавитель, вспомогательное вещество или носитель.

Также раскрыты способы лечения связанного с JAK1 нарушения (например, диабета 1 типа, волчанки, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, псориаза, астмы, атопического дерматита, аутоиммунных нарушений щитовидной железы, язвенного колита, болезни Крона, COPD, витилиго и гнездной алопеции), предусматривающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления раскрыто применение соединения формулы (I) для лечения связанного с JAK1 нарушения, предусматривающее введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата или состава для лечения связанного с JAK1 нарушения. В другом варианте осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения связанного с JAK1 нарушения.

Также раскрыты способы ингибирования JAK1 у субъекта, предусматривающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования JAK1 у субъекта, предусматривающее введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата или состава для ингибирования JAK1 у субъекта. В другом варианте осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для ингибирования JAK1 у субъекта.

В настоящем изобретении также предусмотрены способы и промежуточные соединения, пригодные для получения соединений формулы (I).

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы указанного в заголовке соединения, приведенного в примере 35.

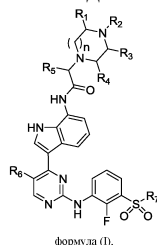
На фиг. 2 показан показатель роста волос (HIS) после обработки мышей C3H/HeJ с установленной гнездной алопецией с помощью 0,5 мг/кг соединения из примера 35 по сравнению с необработанными мышами.

На фиг. 3 показано процентное уменьшение эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже у крыс Brown Norway, подвергнутых воздействию OVA, после обработки соединением из примера 35 по сравнению с подвергнутыми воздействию, но необработанными крысами.

Подробное описание

Соединения

В одном варианте осуществления раскрыты соединения формулы (I)



где

каждый из R_1 , R_3 и R_4 по отдельности выбран из водорода и метила;

R_2 выбран из водорода, метила и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

n равняется 1 или 2;

R_5 выбран из метила, этила и $-\text{CH}_2\text{OR}_8$;

R_6 выбран из метила, хлора и фтора;

R_7 выбран из метила, этила и циклопропила и

R_8 выбран из метила, этила и бензила;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R_1 - R_4 независимо выбран из водорода и метила.

В некоторых вариантах осуществления все из R_1 , R_3 и R_4 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления n равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой метил или $-\text{CH}_2\text{OR}_8$.

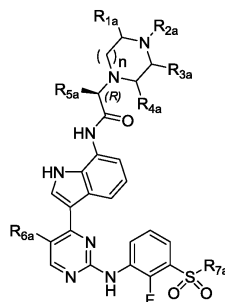
В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой метил или фтор.

В некоторых вариантах осуществления R_7 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R_8 представляет собой метил.

По меньшей мере в одном варианте осуществления R_1 , R_3 и R_4 представляют собой H; R_2 представляет собой метил; R_6 представляет собой фтор; R_7 представляет собой метил; R_5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{OR}_8$ и R_8 представляет собой метил.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) представляют собой соединения формулы (Ia)



формула (Ia).

где

каждый из R_{1a} , R_{3a} и R_{4a} по отдельности выбран из водорода и метила;

R_{2a} выбран из водорода, метила и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

n равняется 1 или 2;

R_{5a} выбран из метила, этила и $-\text{CH}_2\text{OR}_{8a}$;

R_{6a} выбран из метила, хлора и фтора;

R_{7a} выбран из метила, этила и циклопропила и

R_{8a} выбран из метила, этила и бензила;

или их фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R_{1a} - R_{4a} независимо выбран из водорода и метила.

В некоторых вариантах осуществления все из R_{1a} , R_{3a} и R_{4a} представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления n равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления R_{5a} представляет собой метил или $-\text{CH}_2\text{OR}_{8a}$.

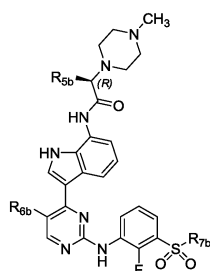
В некоторых вариантах осуществления R_{6a} представляет собой метил или фтор.

В некоторых вариантах осуществления R_{7a} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R_{8a} представляет собой метил.

В по меньшей мере одном варианте осуществления R_{1a} , R_{3a} и R_{4a} представляют собой H; R_{2a} представляет собой метил; R_{6a} представляет собой фтор; R_{7a} представляет собой метил; R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_2\text{OR}_{8a}$ и R_{8a} представляет собой метил.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) представляют собой соединения формулы (Ib)



формула (Ib).

где

R_{5b} выбран из метила, этила и $-\text{CH}_2\text{OR}_{8b}$;

R_{6b} выбран из метила, хлора и фтора;

R_{7b} выбран из метила, этила и циклопропила и

R_{8b} выбран из метила, этила и бензила;

или их фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления R_{5b} представляет собой метил или $-\text{CH}_2\text{OR}_{8b}$.

В некоторых вариантах осуществления R_{6b} представляет собой метил или фтор.

В некоторых вариантах осуществления R_{7b} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R_{8b} представляет собой метил.

В по меньшей мере одном варианте осуществления R_{6b} представляет собой фтор; R_{7b} представляет собой метил; R_{5b} представляет собой $-CH_2OR_{8b}$ и R_{8b} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления раскрыты соединения из табл. 1 или их фармацевтически приемлемая соль.

Таблица 1

Пример №	Химическая структура	Название
Пример 1		(R)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 2		(R)-N-(3-(2-(2-Фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 3		(R)-N-(3-(2-(3-(Этилсульфонил)-2-фторфениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 4		(R)-N-(3-(2-(3-(Циклопропилсульфонил)-2-фторфениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 5		(R)-N-(3-(5-Хлор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 6		(S)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 7		(R)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 8		(R)-N-(3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамид

Пример 9		(R)-2-((3S,5S)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамид
Пример 10		(S)-2-((3S,5S)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамид
Пример 11		(R)-2-((3S,5S)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамид
Пример 12		(S)-2-((3S,5S)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамид
Пример 13		(S)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бутанамид
Пример 14		(R)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бутанамид

Пример 15		(S)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 16		(R)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 17		(R)-N-(3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пириимидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метил-1,4-дiazepан-1-ил)бутанамид
Пример 18		(S)-N-(3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пириимидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метил-1,4-дiazepан-1-ил)бутанамид
Пример 19		(S)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бутанамид
Пример 20		(R)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бутанамид

Пример 21		(S)-N-(3-((2-(2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 22		(R)-N-(3-((2-(2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 23		(S)-N-(3-(5-Фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бутанамид
Пример 24		(R)-N-(3-((2-(2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(пиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 25		(S)-N-(3-((2-(2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(пиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 26		(R)-2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамид

Пример 27		(S)-2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамид
Пример 28		(S)-2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метоксипропанамид
Пример 29		(R)-2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метоксипропанамид
Пример 30		(S)-2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамид
Пример 31		(R)-2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамид
Пример 32		(S)-2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метоксипропанамид

Пример 33		(R)-2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метоксипропанамид
Пример 34		(S)-N-(3-(5-Фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 35		(R)-N-(3-(5-Фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 36		(S)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)бутанамид
Пример 37		(R)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)бутанамид
Пример 38		(R)-N-(3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бутанамид

Пример 39		(S)-N-(3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиридин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бутанамид
Пример 40		(S)-N-(3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиридин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 41		(R)-N-(3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиридин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 42		(R)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропанамид
Пример 43		(S)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропанамид
Пример 44		(S)-N-(3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиридин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропанамид

Пример 45		(R)-N-(3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропанамид
Пример 46		(R)-N-(3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропанамид
Пример 47		(S)-2-((R)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамид
Пример 48		(R)-2-((R)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамид
Пример 49		(R)-2-((R)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамид

Пример 50		(S)-2-((R)-2,4- Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3- (2-((2-фтор-3- (метилсульфонил)фенил)амино) -5-метилпиримидин-4-ил)-1H- индол-7-ил)бутанамид
Пример 51		(R)-2-((R)-2,4- Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3- (2-((2-фтор-3- (метилсульфонил)фенил)амино) -5-метилпиримидин-4-ил)-1H- индол-7-ил)бутанамид
Пример 52		(S)-2-((R)-2,4- Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3- (5-фтор-2-((2-фтор-3- (метилсульфонил)фенил)амино) пиримидин-4-ил)-1H-индол-7- ил)бутанамид
Пример 53		(R)-2-((R)-2,4- Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3- (5-фтор-2-((2-фтор-3- (метилсульфонил)фенил)амино) пиримидин-4-ил)-1H-индол-7- ил)бутанамид
Пример 54		(S)-2-((R)-2,4- Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3- (2-((2-фтор-3- (метилсульфонил)фенил)амино) -5-метилпиримидин-4-ил)-1H- индол-7-ил)-3- метоксипропанамид
Пример 55		(R)-2-((R)-2,4- Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3- (2-((2-фтор-3- (метилсульфонил)фенил)амино) -5-метилпиримидин-4-ил)-1H- индол-7-ил)-3- метоксипропанамид

Пример 56		(S)-2-((R)-2,4- Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3- (5-фтор-2-((2-фтор-3- (метилсульфонил)фенил)амино) пиримидин-4-ил)-1H-индол-7- ил)-3-метоксипропанамид
Пример 57		(R)-2-((R)-2,4- Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3- (5-фтор-2-((2-фтор-3- (метилсульфонил)фенил)амино) пиримидин-4-ил)-1H-индол-7- ил)-3-метоксипропанамид
Пример 58		(R)-2-((S)-2,4- Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3- (2-((2-фтор-3- (метилсульфонил)фенил)амино) -5-метилпиримидин-4-ил)-1H- индол-7-ил)пропанамид
Пример 59		(S)-2-((S)-2,4- Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3- (2-((2-фтор-3- (метилсульфонил)фенил)амино) -5-метилпиримидин-4-ил)-1H- индол-7-ил)пропанамид
Пример 60		(R)-2-((S)-2,4- Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3- (2-((2-фтор-3- (метилсульфонил)фенил)амино) -5-метилпиримидин-4-ил)-1H- индол-7-ил)бутанамид
Пример 61		(S)-2-((S)-2,4- Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3- (2-((2-фтор-3- (метилсульфонил)фенил)амино) -5-метилпиримидин-4-ил)-1H- индол-7-ил)бутанамид

Пример 62		(R)-3-Этокси-N-(3-((2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 63		(R)-3-Этокси-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 64		(R)-3-(Бензилокси)-N-(3-((2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 65		(S)-3-(Бензилокси)-N-(3-((2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 66		(R)-N-(3-(5-Фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(пиперазин-1-ил)пропанамид
Пример 67		(S)-N-(3-(5-Фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(пиперазин-1-ил)пропанамид

Раскрытые соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 можно получать с применением способов и процессов, описанных в данном документе. В одном аспекте раскрытые соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 получены в соответствии со способами, описанными в примерах.

Соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 могут существовать в различных стереоизомерных формах, и настоящее изобретение относится к каждой из стереоизомерных форм, которые могут существовать для каждого соединения, и к их смесям, в том числе к рацематам. Понятно, что заместитель может быть присоединен при хиральном центре, представляющем собой атом углерода, и, следовательно, раскрытые соединения включают энантиомеры, диастереомеры и рацематы. Термин "энантиомер" включает пары стереоизомеров, которые являются не совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров является рацемической смесью. Термин используют для обозначения рацемической смеси, при необходимости. Термины "диастереомеры" или "диастереоизомеры" включают стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютная стереохимия указана в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия при каждом хиральном центре может быть указана либо как R, либо как S. Выделенные соединения, абсолютная конфигурация которых является неизвестной, могут быть обозначены как (+) или как (-) в зависимости от направления (право- или левовращающее), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны D линии натрия. В тех случаях, когда структура или химическое название

не указывают на хиральность, предполагается, что структура или название охватывают любой отдельный стереоизомер, соответствующий такой структуре или названию, а также любую смесь стереоизомеров, в том числе рацематы.

Выражение "фармацевтически приемлемая соль" включает соли присоединения кислоты, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1. Фармацевтически приемлемые соли можно образовать с помощью неорганических кислот или органических кислот, таких как ацетатные, аспартатные, бензоатные, безилатные, бромидные/гидробромидные, бикарбонатные/карбонатные, бисульфатные/сульфатные, камфорсульфонатные, хлоридные/гидрохлоридные, хлортеофиллонатные, цитратные, этандисульфатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глюкуронатные, гиппуратные, гидройодидные/йодидные, изетионатные, лактатные, лактобионатные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, манделатные, мезилатные, метилсульфатные, нафтоатные, напсилатные, никотинатные, нитратные, октадеканоатные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, фосфатные/гидрофосфатные/дигидрофосфатные, полигалактуронатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, основные салицилатные, тартратные, тозилатные и трифторацетатные соли. Неорганические кислоты, из которых можно получить соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Органические кислоты, из которых можно получить 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, трифторуксусную кислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 можно синтезировать из основного или кислотного фрагмента посредством традиционных химических способов. Обычно такие соли можно получать путем проведения реакции форм свободной кислоты таких соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} или K^+ или подобных), или путем проведения реакции форм свободного основания таких соединений со стехиометрическим количеством подходящей кислоты. Такие реакции, как правило, проводят в воде или в органическом растворителе или в смеси обоих. Обычно желательным, где это применимо, является применение неводных сред, таких как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни дополнительных подходящих солей можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985) и в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Также подразумевается, что любая формула, приведенная в данном документе, обозначает немеченные формы, а также изотопно меченные формы соединений формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1. Изотопно меченные соединения характеризуются структурами, изображенными с помощью формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим выбранные атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые можно включать в соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I . Соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 могут предусматривать различные изотопно меченные соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Изотопно меченные соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 обычно можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, аналогичных описанным в прилагаемых примерах, с применением подходящих изотопно меченных реагентов вместо немеченных реагентов, используемых ранее.

Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение включает в по меньшей мере одном варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 и фармацевтически приемлемые вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

Выражение "фармацевтически приемлемые вспомогательное вещество, носитель или разбавитель" включает соединения, вещества, композиции и/или лекарственные формы, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с приемлемым соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, носители и разбавители являются общеизвестными из уровня техники, и любой выбор фактических фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей и разбавителей зависит от предполагаемого применения и способа введения фармацевтической композиции.

Раскрытые композиции могут находиться в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких желатиновых капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или настоек), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для

введения путем ингаляции (например, в виде тонкодисперсного порошка или жидкостного аэрозоля), для введения путем инсуффляции (например, в виде тонкодисперсного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного или внутримышечного введения дозы или в виде суппозитория для ректального введения доз).

Раскрытые композиции можно получать с помощью традиционных процедур с применением традиционных фармацевтических вспомогательных веществ, общеизвестных из уровня техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или несколько красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервирующих средств.

Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для состава в виде таблеток включают, например, инертные разбавители, такие как лактоза, карбонат натрия, фосфат кальция или карбонат кальция; гранулообразующие средства и разрыхлители, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие средства, такие как крахмал; смазывающие средства, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк; консервирующие средства, такие как этил- или пропил-п-гидроксibenзоат и антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота. Составы в виде таблеток могут быть непокрытыми или покрытыми либо для модификации их распадаемости и последующего всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, либо для улучшения их стабильности и/или внешнего вида с применением традиционных покрывающих средств и процедур, общеизвестных из уровня техники.

Композиции для перорального применения могут быть представлены в форме твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в форме мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или маслом, таким как арахисовое масло, вазелиновое масло или оливковое масло.

Водные суспензии обычно содержат активный ингредиент в тонкоизмельченной форме или в форме нанодисперсных или микронизированных частиц вместе с одним или несколькими суспендирующими средствами, такими как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; с диспергирующими или смачивающими средствами, такими как лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами (например, полиоксиэтиленстеарат), или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанолом, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такими как полиоксиэтиленсорбит-моноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанолом, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например полиэтиленсорбитан-моноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, таких как этил- или пропил-п-гидроксibenзоат, антиоксидантов, таких как аскорбиновая кислота, красителей, ароматизаторов и/или подсластителей, таких как сахароза, сахарин или аспартам.

Масляные суспензии могут быть составлены путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как вазелиновое масло. Масляные суспензии также могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как изложенные выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для получения препарата для перорального применения с приятным вкусом. Такие композиции можно подвергать консервации путем добавления такого антиоксиданта, как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, как правило, содержат активный ингредиент вместе с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Примером подходящих диспергирующих или смачивающих средств, а также суспендирующих средств являются средства, упомянутые выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, такие как подсластители, ароматизаторы и красители.

Фармацевтические композиции также могут быть представлены в форме эмульсий типа "масло в воде". Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, такое как, например, вазелиновое масло, или любые их смеси. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой, например, встречающиеся в природе камеди, такие как аравийская камедь или трагакантовая камедь, встречающиеся в природе фосфатиды, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита (например, сорбитанмоноолеат), и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитан-моноолеат. Эмульсии могут также содержать подслащивающие, ароматизирующие и консервирующие средства.

Фармацевтические композиции также могут быть представлены в форме стерильной инъекционной водной или масляной суспензии, которая может быть составлена в соответствии с известными процедурами с применением одного или нескольких соответствующих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном, приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле.

Композиции для введения путем ингаляции и/или инфузии могут быть представлены в форме традиционного аэрозоля, находящегося под давлением, предназначенного для распределения активного ингредиента либо в виде аэрозоля, содержащего мелкодисперсное твердое вещество, либо в виде капель жидкости. Можно применять традиционные пропелленты для аэрозолей, такие как летучие фторированные углеводороды, и в целях удобства аэрозольное устройство устроено таким образом, чтобы высвободить отмеренное количество активного ингредиента. Для получения дополнительной информации о составлении читателю дается ссылка на главу 25.2 тома 5 *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; председатель редакционного совета), Pergamon Press 1990.

Количество активного ингредиента, который объединяют с одним или несколькими вспомогательными веществами для получения единичной лекарственной формы, будет неизбежно варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению реципиента и конкретного пути введения. Для получения дополнительной информации о путях введения и режимах дозирования читателю дается ссылка на главу 25.3 тома 5 *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; председатель редакционного совета), Pergamon Press 1990. В зависимости, например, от эффективности и физических характеристики соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 и его фармацевтически приемлемых солей (т. е. активного ингредиента), фармацевтические композиции, которые можно отметить, включают такие, в которых активный ингредиент присутствует в количестве по меньшей мере 1% (или по меньшей мере 10%, по меньшей мере 30%, или по меньшей мере 50%) по весу. То есть, соотношение активного ингредиента и других компонентов (т.е. добавки вспомогательного вещества, носителя и разбавителя) в фармацевтической композиции составляет по меньшей мере 1:99 (или по меньшей мере 10:90, по меньшей мере 30:70 или по меньшей мере 50:50) по весу.

Соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 и их фармацевтически приемлемые соли можно вводить один, два, три раза в сутки или столько раз за 24-часовой период, сколько необходимо с медицинской точки зрения. Специалист в данной области техники сможет легко определить их количество в каждой индивидуальной дозе в зависимости от субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 и их фармацевтически приемлемые соли вводят в одной лекарственной форме, или в некоторых вариантах осуществления их вводят в нескольких лекарственных формах.

Способы

Соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 и их фармацевтически приемлемые соли могут ингибировать JAK1-киназу и активность ассоциированного белка, связанную с JAK1-киназой, например, как может быть показано в тестах, приведенных ниже, и, следовательно, они могут быть пригодными в лечении таких состояний, при которых такое ингибирование является желательным и/или необходимым. Таким образом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 и их фармацевтически приемлемые соли могут быть пригодными в лечении таких состояний, при которых является желательным и/или необходимым ингибирование или уменьшение количества JAK1-киназы, или в некоторых вариантах осуществления состояний, при которых является желательным и/или необходимым ингибирование или уменьшение активности белка, связанной с JAK1-киназой. Таким образом ожидается, что соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 и их фармацевтически приемлемые соли будут пригодными в лечении нарушений, в котором может быть полезным ингибирование JAK1-киназы, например, респираторного заболевания/нарушения и/или воспаления и/или заболевания, которое имеет воспалительный компонент.

Соответственно, в по меньшей мере одном варианте осуществления раскрыты способы ингибирования JAK1-киназы у субъекта, предусматривающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления раскрыто применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования JAK1-киназы.

В другом варианте осуществления раскрыто применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для ингибирования JAK1-киназы.

В еще одном варианте осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или его фармацевтически приемлемую соль, для ингибирования JAK1-киназы.

В по меньшей мере одном варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или их фармацевтически приемлемая соль характеризуются ингибирующей активностью в отношении фермента JAK1 (IC_{50}), составляющей меньше или равняющейся приблизи-

тельно 0,010 мкмоль при физиологической концентрации АТР, составляющей 5 мМ. В по меньшей мере одном другом варианте осуществления соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или их фармацевтически приемлемая соль характеризуются ингибирующей активностью (IC_{50}), составляющей меньше или равняющейся приблизительно 0,050 микромоль при клеточном анализе IL-13-индуцированного пути JAK-STAT6 с применением люциферазы.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или их фармацевтически приемлемая соль характеризуются ингибирующей активностью в отношении фермента JAK1 (IC_{50}), составляющей меньше или равняющейся приблизительно 0,010 микромоль при физиологической концентрации АТР, составляющей 5 мМ, и ингибирующей активностью в отношении ферментов JAK2 и JAK3 (IC_{50}), составляющей больше или равняющейся приблизительно 0,5 мкмоль при физиологической концентрации АТР, составляющей 5 мМ. По меньшей мере в одном другом варианте осуществления соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или их фармацевтически приемлемые соли характеризуются ингибирующей активностью в отношении фермента JAK1 (IC_{50}), составляющей меньше или равняющейся приблизительно 0,010 микромоль при физиологической концентрации АТР, составляющей 5 мМ, и в ингибирующей активностью отношения ферментов JAK2 и JAK3 (IC_{50}), составляющей больше или равняющейся приблизительно 0,5 микромоль при физиологической концентрации АТР, составляющей 5 мМ, и ингибирующей активностью (IC_{50}), составляющей меньше или равняющейся приблизительно 0,050 мкмоль при клеточном анализе IL-13-индуцированного пути JAK-STAT6 с применением люциферазы.

В другом варианте осуществления раскрыты способы лечения связанного с JAK1 нарушения, предусматривающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления раскрыто применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 для лечения связанного с JAK1 нарушения, предусматривающее введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления раскрыто применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата или состава для лечения связанного с JAK1 нарушения.

В другом варианте осуществления раскрыто применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанного с JAK нарушения.

В другом варианте осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения связанного с JAK1 нарушения.

В соответствии с настоящим изобретением термин "связанное с JAK1 нарушение" включает, например, диабет 1 типа, волчанку, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, псориаз, астму, атопический дерматит, аутоиммунные нарушения щитовидной железы, язвенный колит, болезнь Крона, COPD, витилиго и гнездную алопецию.

Соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 и их фармацевтически приемлемые соли можно вводить при различных дозах в зависимости от пути введения. Например, дозировки для перорального введения могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/кг веса тела в сутки (мг/кг/сутки) до приблизительно 100 мг/кг/сутки, как например, от приблизительно 0,01 до приблизительно 20 мг/кг/сутки, например от приблизительно 1,0 до приблизительно 15 мг/кг/сутки, например приблизительно 12,5 мг/кг/сутки. Дозировки для внутривенного применения могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 50 мг/кг/сутки в ходе инфузии с постоянной скоростью. Дозировки для ингаляционного введения могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,0001 до приблизительно 0,10000 мг/кг/сутки, например от приблизительно 0,0001 до приблизительно 0,001 мг/кг/сутки, например приблизительно 0,0006 мг/кг/сутки. Дозировки для ингаляционного введения также могут изменяться в зависимости от использованного устройства доставки. Например, дозировки для ингаляционного введения для устройства для ингаляции сухого порошка могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,010 до приблизительно 0,020 мг/кг/сутки.

В любом случае, врач или специалист в данной области техники сможет определить фактическую дозировку, которая будет наиболее подходящей для конкретного пациента, при этом она, вероятно, будет изменяться в зависимости от пути введения, типа и тяжести подлежащего лечению состояния, а также биологического вида, возраста, веса, пола, функции почек, функции печени и ответа конкретного пациента, подлежащего лечению. Вышеупомянутые дозировки являются иллюстративными для среднестатистического случая; при этом очевидно, что могут быть отдельные случаи, при которых уместны более высокие или низкие диапазоны дозировок, и они включены в объем настоящего изобретения.

Используемый в данном документе термин "эффективное количество" предусматривает количество соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или его фармацевтически приемлемой соли, которое вызывает биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или подавление активности фермента или белка, связанной с JAK1, и/или уменьшение интенсивности симптомов связанного с

ЈАК1 нарушения, и/или замедление или задерживание прогрессирования связанного с ЈАК1 нарушения. Эффект может быть объективным (т. е. подлежащим измерению с помощью некоторого теста или маркера) или субъективным (т. е. субъект отмечает или чувствует эффект).

Термин "субъект" включает теплокровных млекопитающих, например, приматов, коров, свиней, овец, собак, кошек, кроликов, крыс и мышей. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой примата, например, человека. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от связанного с ЈАК1 нарушения. В некоторых вариантах осуществления субъект нуждается в лечении (например, субъект будет получать биологическую или медицинскую пользу от лечения).

Выражения "ингибировать", "ингибирование" или "осуществление ингибирования" предусматривают снижение биологической активности или процесса относительно исходного уровня активности. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или их фармацевтически приемлемая соль ингибируют ЈАК1-киназу. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или их фармацевтически приемлемые соли являются селективными ингибиторами ЈАК1. Выражение "селективный ингибитор ЈАК1" предусматривает соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 и их фармацевтически приемлемые соли, которые ингибируют ЈАК1, но являются неактивными или менее активными в отношении ЈАК2 или ЈАК3 или в отношении как ЈАК2, так и ЈАК3. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или их фармацевтически приемлемая соль ингибируют ЈАК1-киназу, но являются неактивными или менее активными в отношении ЈАК2 или ЈАК3 или в отношении как ЈАК2, так и ЈАК3. Например, соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или их фармацевтически приемлемая соль характеризуются ингибирующей активностью в отношении фермента ЈАК1 (IC_{50}), составляющей меньше или равняющейся приблизительно 0,010 мкмоль при физиологической концентрации АТР, составляющей 5 мМ, и ингибирующей активностью в отношении ферментов ЈАК2 и ЈАК3 (IC_{50}), составляющей больше или равняющейся приблизительно 0,5 мкмоль при физиологической концентрации АТР, составляющей 5 мМ. По меньшей мере в одном другом варианте осуществления соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 или их фармацевтически приемлемые соли характеризуются ингибирующей активностью в отношении фермента ЈАК1 (IC_{50}), составляющей меньше или равняющейся приблизительно 0,010 мкмоль при физиологической концентрации АТР, составляющей 5 мМ, и в ингибирующей активностью в отношении ферментов ЈАК2 и ЈАК3 (IC_{50}), составляющей больше или равняющейся приблизительно 0,5 мкмоль при физиологической концентрации АТР, составляющей 5 мМ, и ингибирующей активностью (IC_{50}), составляющей меньше или равняющейся приблизительно 0,050 мкмоль при клеточном анализе IL-13-индуцированного пути ЈАК-STAT6 с применением люциферазы.

Выражения "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" предусматривают снижение или ингибирование активности фермента или белка, связанной с ЈАК1-киназой, и уменьшение интенсивности одного или нескольких симптомов связанного с ЈАК1 нарушения у субъекта, или замедление или задерживание прогрессирования связанного с ЈАК1 нарушения у субъекта. Таким образом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 и их фармацевтически приемлемые соли показаны и при терапевтическом, и/или при профилактическом лечении вышеуказанных состояний.

Примеры

Соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или из табл. 1 и их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с применением способов и процедур, описанных в данном документе, или с применением подобных способов и процедур. Будет понятно, что если указаны типичные или иллюстративные условия осуществления способа (т. е. значения температуры реакции, значения времени, мольные соотношения реагентов, растворители, значения давления и т.д.), также можно применять другие условия осуществления способа, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут изменяться в зависимости от конкретных применяемых реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники.

Кроме того, специалистам в данной области техники будет очевидно, что применение традиционных защитных групп может быть необходимо для предотвращения прохождения нежелательных реакций с определенными функциональными группами. Выбор подходящей защитной группы для конкретной функциональной группы, а также подходящие условия для введения и удаления защитной группы являются общеизвестными из уровня техники. Например, многочисленные защитные группы и их введение и удаление описаны в T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999 и литературных источниках, цитируемых в приведенном документе. Способы получения соединений по настоящему изобретению представлены в виде дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения и проиллюстрированы посредством процедур ниже. Стереохимическое распределение выделенных энантиомеров было сделано на основе биологической активности в отношении ЈАК1 в разделе "Исследования в отношении ингибирования фермента", как показано в табл. 24.

Промежуточное соединение 1. 7-Нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-индол

Стадия 1.

Добавляли раствор NaOH (599 г, 14986,55 ммоль) в воде (1500 мл) в перемешиваемую смесь 7-

нитро-1Н-индола (243 г, 1498,65 ммоль) и гидросульфата тетрабутиламмония (50,9 г, 149,87 ммоль) в DCM (3000 мл) при 25°C в течение периода времени, составляющего 5 мин, в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. Добавляли 4-метилфенилсульфонилхлорид (371 г, 1948,25 ммоль) в атмосфере воздуха и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (2000 мл) и последовательно промывали водой (2×500 мл), 10% водным раствором K₂CO₃ (2×500 мл), и с помощью 1 М HCl (2×500 мл), и насыщенным раствором NaCl (2×500 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Когда оставалось примерно 200 мл DCM, добавляли EtOAc (500 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Когда оставалось примерно 200 мл EtOAc, добавляли MTBE (1000 мл). Осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью MTBE (1000 мл) и высушивали под вакуумом с получением 7-нитро-1-тозил-1Н-индола (402 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,39 (s, 3H), 7,09 (d, 1H), 7,40-7,55 (m, 3H), 7,75-7,85 (m, 3H), 7,95-8,00 (m, 1H), 8,06 (d, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=317.

Стадия 2

Добавляли по каплям бром (81 мл, 1580 ммоль) к 7-нитро-1-тозил-1Н-индолу (50 г, 158 ммоль) в CCl₄ (1000 мл) при 80°C. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали *in vacuo* и остаток промывали с помощью EtOAc с получением 3-бром-7-нитро-1-тозил-1Н-индола (53 г, 85%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,41 (s, 3H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,85-7,92 (m, 3H), 7,96 (d, 1H), 8,49 (s, 1H).

масса/заряд (ES⁻), [M-H]⁺=393.

Стадия 3.

Раствор 3-бром-7-нитро-1-тозил-1Н-индола (200 г, 506 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (193 г, 759 ммоль), ацетата калия (99 г, 1012 ммоль) и PdCl₂(dppf) (18,5 г, 25,3 ммоль) в 1,4-диоксане (1500 мл) три раза дегазировали с помощью азота и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Твердое вещество обрабатывали водой, фильтровали, промывали метанолом и высушивали *in vacuo* с получением 7-нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-индола (150 г, 67%) в виде серого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,41 (s, 12H), 2,47 (s, 3H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,29-8,32 (d, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=443.

Промежуточное соединение 2. 3-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-нитро-1-тозил-1Н-индол

Загружали 7-нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-индол, промежуточное соединение 1 (50 г, 113 ммоль), в реактор объемом 1 л, оснащенный холодильником и впускным отверстием для азота. В реактор добавляли 2,4-дихлор-5-метилпиримидин (24 г, 147 ммоль) и 2-метилтетрагидрофуран (200 мл, 4 об.). Раствор карбоната калия (46,9 г, 339 ммоль) в воде (10 мл, 2 об.) дегазировали и снова заполняли с помощью N₂ и добавляли в реакционную смесь. Реактор дегазировали и заполняли (3×N₂), в реакционную смесь добавляли аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия и дихлорметана (4,62 г, 5,65 ммоль), дегазировали и снова заполняли с помощью N₂ (3×) и затем реакционную смесь медленно нагревали до 60°C. Через 30 мин. образовывался осадок. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и температуру реактора устанавливали на 25°C. Через 30 мин охлаждения внутренняя температура составляла 42°C, и добавляли гептан (1 об.). Затем температуру реактора устанавливали на +5°C. При 20°C добавляли воду (4 об.) и охлаждение продолжали до +5°C в течение 1 ч и затем полученное перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали на воронке Бюхнера и твердое вещество промывали водой (4 об.) и EtOAc (2 об.) с получением светло-желтого твердого вещества, которое высушивали в потоке азота. Твердое вещество перемешивали в EtOAc (1 об.), фильтровали и полученное твердое вещество высушивали под вакуумом с получением (42,8 г). Маточные растворы объединяли и выпаривали *in vacuo* с получением (20 г). Загружали 700 г диоксида кремния, суспендированного в гептане, в колонку (10×300 мм). Твердые вещества растворяли в DCM, объединяли и загружали в колонку. После завершения элюирования DCM колонку элюировали с помощью 20% EtOAc в гептанах, затем с помощью градиента от 20 до 50% EtOAc в гептане. Необходимое соединение объединяли и выпаривали *in vacuo*. Остаток суспендировали в 50% EtOAc в гептане (0,5 об.), фильтровали и высушивали в потоке азота с получением 3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-нитро-1-тозил-1Н-индола (35,6 г, 71%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 7,54 (d, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,95-8,04 (m, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=442,9.

Промежуточное соединение 3. 3-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-нитро-1Н-индол

Растворяли 3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-нитро-1-тозил-1Н-индол, промежуточное соединение 2 (2,477 г, 5,59 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода 2:1 (75 мл) и добавляли 3,8 М гидроксид натрия

(22 мл, 83,9 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и ее нейтрализовали путем добавления 2 М HCl. Образованное твердое вещество отфильтровывали, промывали с помощью EtOAc, Et₂O и высушивали под вакуумом с получением 3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-нитро-1H-индола (1,894 г, 117% (влажн.)) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 2,52 (s, 3H), 7,47 (t, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 12,66 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=289,2.

Промежуточное соединение 4. 3-(2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)-7-нитро-1H-индол

Стадия 1.

Добавляли PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,554 г, 0,68 ммоль) к 7-нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-индолу, промежуточному соединению 1 (3,00 г, 6,78 ммоль), 2,4,5-трихлорпиримидину (1,617 г, 8,82 ммоль) и K₂CO₃ (2,81 г, 20,35 ммоль) в смеси THF/вода 4:1 (75 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, ее разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали солевым раствором (150 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента от 8 до 30% EtOAc в петролейном эфире в качестве подвижной фазы. Очищенные фракции выпаривали in vacuo и остаток кристаллизовали из ацетонитрила с получением 1-((4-хлорфенил)сульфонил)-3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-7-нитро-1H-индола (1,43 г, 43,4%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,42 (s, 3H), 7,52 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,91-8,14 (m, 3H), 8,52 (dd, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,08 (s, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=463.

Стадия 2.

Добавляли раствор NaOH (2,202 г, 55,05 ммоль) в воде (30 мл) в перемешиваемую суспензию 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-7-нитро-1-тозил-1H-индола (1,7 г, 3,67 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), промывали водой (50 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл), солевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo с получением 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-7-нитро-1H-индола (0,500 г, 44,1%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,34 (t, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,87 (dd, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=309.

Промежуточное соединение 5. 2-Фтор-3-(метилсульфонил)анилин

Стадия 1.

Добавляли одной порцией йодид меди(I) (1,002 г, 5,26 ммоль) к 3-бром-2-фторанилину (5 г, 26,31 ммоль), N1,N2-диметилэтан-1,2-диамину (0,464 г, 5,26 ммоль) и йодиду натрия (7,89 г, 52,63 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 25°C в течение периода времени, составляющего 1 мин, в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 110°C в течение 1 дня. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента от 5 до 30% EtOAc в петролейном эфире в качестве подвижной фазы. Очищенные фракции выпаривали in vacuo с получением 2-фтор-3-йоданилина (5,00 г, 80%) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 5,32 (bs, 2H), 6,59-6,83 (m, 2H), 6,83-6,93 (m, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=238.

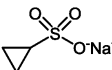
Стадия 2.

Добавляли йодид меди(I) (0,402 г, 2,11 ммоль) к 2-фтор-3-йоданилину (5,00 г, 21,10 ммоль), метансульфинату натрия (3,23 г, 31,64 ммоль), N1,N2-диметилэтан-1,2-диамину (0,558 г, 6,33 ммоль) в DMSO (20 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 95°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением смеси EtOAc/петролейный эфир 1:1 с получением 2-фтор-3-(метилсульфонил)анилина (3,20 г, 80%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при отстаивании.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,20 (s, 3H), 3,96 (bs, 2H), 6,97-7,13 (m, 2H), 7,20-7,31 (m, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=190.

Процедуру, описанную выше, повторяли с применением указанного сульфινата с получением промежуточного соединения 6, описанного в табл. 2.

Таблица 2

Промежуточное соединение	Сульфат	¹ H ЯМР δ (CDCl ₃ , 400 МГц)	Масса/заряд (ES+), [M+H] ⁺	Выход, %
6 3- (Циклопропилсульфонил)-2-фторанилин		0,95-1,15 (m, 2H), 1,30-1,43 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 1H), 4,01 (bs, 2H), 6,91-7,11 (m, 2H), 7,11-7,25 (m, 1H).	216	60

Промежуточное соединение 7. (3-Бром-2-фторфенил)(этил)сульфан

Добавляли по каплям диизопропиламид лития (17,14 мл, 34,29 ммоль) к 1-бром-2-фторбензолу (5,00 г, 28,57 ммоль) в THF (250 мл) при -78°C в течение периода времени, составляющего 10 мин, в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 60 мин. Добавляли по каплям 1,2-диэтилдисульфид (5,20 г, 42,54 ммоль) в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 60 мин и затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×250 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 10% EtOAc в пентане в качестве элюента. Очищенные фракции выпаривали in vacuo с получением (3-бром-2-фторфенил)(этил)сульфана (5,27 г, 78%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 1,32 (t, 3H), 2,95 (q, 2H), 6,90-7,04 (m, 1H), 7,22-7,34 (m, 1H), 7,35-7,47 (m, 1H).

Промежуточное соединение 8. трет-Бутил-(3-(этилтио)-2-фторфенил)карбамат

Добавляли одной порцией (3-бром-2-фторфенил)(этил)сульфан, промежуточное соединение 7 (4,14 г, 17,61 ммоль) к циклогексан-1,2-диамину (6,03 г, 52,82 ммоль), калиевой соли фосфорной кислоты (3,74 г, 17,61 ммоль), йодиду меди(I) (8,38 г, 44,02 ммоль) и трет-бутилкарбамату (10,31 г, 88,04 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч и затем обеспечивали ее охлаждение до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и выпаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 10% EtOAc в пентане. Очищенные фракции выпаривали in vacuo с получением трет-бутил-(3-(этилтио)-2-фторфенил)карбамата (1,412 г, 29,6%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,31 (t, 3H), 1,55 (s, 9H), 2,94 (q, 2H), 6,73 (bs, 1H), 6,91-7,19 (m, 2H), 7,92-8,05 (m, 1H).

Промежуточное соединение 9. трет-Бутил-(3-(этилсульфонил)-2-фторфенил)карбамат

Добавляли одной порцией трет-бутил-(3-(этилтио)-2-фторфенил)карбамат, промежуточное соединение 8 (1,4 г, 5,16 ммоль), к 3-хлорбензол-1-карбопероксидной кислоте (2,67 г, 15,48 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл), фильтровали, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной TLC, которую проводили со смесью петролейный эфир/ EtOAc 3:1 с получением трет-бутил-(3-(этилсульфонил)-2-фторфенил)карбамата (1,650 г, 105%) в виде желтого масла. Масса/заряд (ES-), [M-H]⁻=302.

Промежуточное соединение 10. 3-(Этилсульфонил)-2-фторанилин

Добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (10,0 г, 87,70 ммоль) к трет-бутил-(3-(этилсульфонил)-2-фторфенил)карбамату, промежуточному соединению 9 (1,65 г, 5,44 ммоль), в DCM (20 мл) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выпаривали in vacuo, повторно растворяли в DCM (50 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo с получением 3-(этилсульфонил)-2-фторанилина (0,786 г, 71,1%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР δ (CDCl₃, 400 МГц) δ 1,32 (t, 3H), 3,32 (q, 2H), 3,60-4,10 (bs, 2H), 7,00-7,17 (m, 2H), 7,17-7,34 (m, 1H). масса/заряд (ES+), [M+H]⁺=204.

Промежуточное соединение 11. 3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амин

Стадия 1.

Загружали 3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-нитро-1H-индол, промежуточное соединение 2 (20,0 г, 45,16 ммоль), гидрохлорид 2-фтор-3-(метилсульфонил)анилина, промежуточное соединение 5 (11,2 г, 49,68 ммоль), карбонат цезия 30,9 г, 94,8 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4,14 г, 4,52 ммоль) и 2'-(дициклогексилфосфино)-N,N-диметил-[1,1'-бифенил]-2-амин (3,55 г, 9,03 ммоль) в реактор объемом 1 л в атмосфере азота. Добавляли 2-метилтетрагидрофуран (200 мл) и воду (100 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (3×) и затем нагревали до 72,5°C (T_r=80°C) и перемешивали в течение 4 ч (через 3 ч образовывался коричневый осадок). Добавляли гептан (400 мл, 20 об.), нагревание прекращали и реакционную смесь охлаждали до 17°C в течение 30 мин. Оса-

док перемешивали в течение 10 мин и затем фильтровали на воронке Бюхнера. Осадок на фильтре промывали водой (2 об.×3), смесью EtOAc/гептан 1:2 (3 об.×3), а затем высушивали под вакуумом/в атмосфере азота с получением N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-5-метил-4-(7-нитро-1-тозил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (25,93 г, 96%) в виде коричневого твердого вещества. Продолжали без дополнительной очистки. Масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=596,2.

Стадия 2.

В реактор объемом 1 л загружали 3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-нитро-1-тозил-1H-индол (27,0 г, 45,3 ммоль) при комнатной температуре, добавляли 2-метилтетрагидрофуран (250 мл) и 3,8 М NaOH (водн.) (250 мл) с получением коричневой нерастворимой смеси. Смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение ночи. В реакционную смесь загружали гептан (10 об.), охлаждали до 17°C в течение 40 мин и перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали посредством воронки Бюхнера и осадок на фильтре промывали водой (3×40 мл). pH водн. промывки: 10-11 согласно индикаторной бумаге для определения pH. В осадок на фильтре загружали 40 мл воды и суспендировали, при этом регулировали pH до 7 с помощью 0,5 н. HCl. Твердое вещество снова фильтровали с помощью воронки Бюхнера, промывали водой (50 мл), высушивали в атмосфере азота/в вакууме в течение 20 мин и затем промывали смесью гептан/EtOAc (4×40 мл). (45% не прореагировавшего исходного вещества согласно LCMS, соединение снова вводили в реакцию при тех же условиях). Твердое вещество загружали в реактор объемом 1 л и добавляли 2-метилтетрагидрофуран (250 мл) и 3,8 М NaOH (водн.) (250 мл) с получением коричневой нерастворимой смеси. Смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение ночи. В реакционную смесь загружали гептан (10 об.), охлаждали до 17°C в течение 40 мин и перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали посредством воронки Бюхнера и осадок на фильтре промывали водой (3×40 мл). pH водн. промывки: 10-11 согласно индикаторной бумаге для определения pH. В осадок на фильтре загружали 40 мл воды и суспендировали, при этом регулировали pH до 7 с помощью 0,5 н. HCl. Твердое вещество снова фильтровали с помощью воронки Бюхнера, промывали водой (50 мл), высушивали в атмосфере азота/в вакууме в течение 20 мин. и затем промывали гептаном/EtOAc (4×40 мл) и высушивали с получением N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-5-метил-4-(7-нитро-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (20,0 г, 100%).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=442,1.

Стадия 3.

В реактор объемом 1 л загружали N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-5-метил-4-(7-нитро-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (11,0 г, 24,9 ммоль) и добавляли смесь 2-метилтетрагидрофуран/EtOH 2:1 (330 мл). Содержимое реактора нагревали до 80°C, перемешивали в течение 10 мин для обеспечения растворимости и затем медленно охлаждали до 30°C. Добавляли 10% Pd-C (2,00 г, 24,9 ммоль, 50% влажн.) и раствор формиата аммония (9,43 г, 149,5 ммоль) в воде (10 мл) (эндотермическая реакция) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь медленно нагревали до 80°C и перемешивали в течение 15 мин. Затем обеспечивали ее охлаждение до 40-50°C, фильтровали на воронке Бюхнера в атмосфере азота (осторожно), осадок на фильтре промывали смесью THF/EtOH 1:1 (50 мл) и фильтрат концентрировали и выпаривали in vacuo совместно с DCM (50 мл) с получением 3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амин (10,0 г, 98%) в виде коричневого твердого вещества.

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=412,4.

Промежуточное соединение 12. N-(3-(Этилсульфонил)-2-фторфенил)-5-метил-4-(7-нитро-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин

Добавляли Pd₂(dba)₃ (159 мг, 0,17 ммоль) и 2'-(дициклогексилфосфино)-N,N-диметил-[1,1'-бифенил]-2-амин (136 мг, 0,35 ммоль) к 3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-нитро-1H-индолу, промежуточному соединению 3 (500 мг, 1,73 ммоль), 3-(этилсульфонил)-2-фторанилину, промежуточному соединению 10 (352 мг, 1,73 ммоль) и карбонату цезия (1693 мг, 5,20 ммоль) в DMF (15 мл) при 23°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель выпаривали in vacuo с получением N-(3-(этилсульфонил)-2-фторфенил)-5-метил-4-(7-нитро-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (1,22 г, 155%) в виде темного твердого вещества. Применяли без дополнительной очистки, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=456.

Процедуру, описанную выше, повторяли с применением указанных исходных промежуточных соединений с получением промежуточных соединений 13-14, описанных в табл. 6.

Таблица 6

Промежуточное соединение	Исходные промежуточные соединения	¹ H ЯМР (300 МГц) δ	Масса/заряд (ES ⁺), [M+H] ⁺	Выход, %
13^a N-(3-(Циклопропилсульфонил)-2-фторфенил)-5-метил-4-(7-нитро-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин	3, 6		468	103
14^b 5-Хлор-N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-4-(7-нитро-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин	4, 5	(DMSO-d ₆) 3,30 (s, 3H), 7,24 - 7,34 (m, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,64 - 7,73 (m, 1H), 8,08 - 8,30 (m, 2H), 8,55 - 8,62 (m, 2H), 8,83 (d, 1H), 9,77 (s, 1H), 12,59 (s, 1H).	462	40

^a Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*.

^b Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), промывали водой (50 мл) и соевым раствором (200 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением смеси DCM/MeOH 5:1 в качестве элюента.

Промежуточное соединение 15. 3-(2-((3-(Этилсульфонил)-2-фторфенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амин

Перемешивали N-(3-(этилсульфонил)-2-фторфенил)-5-метил-4-(7-нитро-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин, промежуточное соединение 12 (1,406 г, 3,09 ммоль), хлорид аммония (0,991 г, 18,52 ммоль) и железо (1,034 г, 18,52 ммоль) в смеси MeOH/THF/вода 1:1:1 (75 мл) при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением смеси DCM/MeOH 10:1 в качестве элюента с получением 3-(2-((3-(этилсульфонил)-2-фторфенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амин (0,600 г, 46%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,11 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,33 (q, 2H), 5,12 (bs, 2H), 6,39 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,44-7,66 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,34 (t, 1H), 9,03 (s, 1H), 11,34 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=426.

Процедуру, описанную выше, повторяли с применением указанного исходного промежуточного соединения с получением промежуточных соединений 16-17, описанных в табл. 7.

Таблица 7

Промежуточное соединение	Исходное промежуточное соединение	Масса/заряд (ES ⁺), [M+H] ⁺	Выход, %
16^b 3-(2-((3-(Циклопропилсульфонил)-2-фторфенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амин	13	438	63
17^a 3-(5-Хлор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амин	14	432	87

^a Реакционную смесь фильтровали через целит, выпаривали *in vacuo* и повторно растворяли в DCM (50 мл). Органическую фазу промывали водой (2×50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*.

^b Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, разбавляли с помощью EtOAc (100 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*.

Промежуточное соединение 18. 3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амин

Стадия 1.

В реактор объемом 1 л, оснащенный термометром и впускным отверстием для азота, загружали раствор карбоната калия (40,9 мл, 678,28 ммоль). Смесь три раза дегазировали с помощью N₂ при комнатной температуре (23°C). Добавляли 7-нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-индол, промежуточное соединение 1 (100 г, 226,09 ммоль), 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (49,1 г,

293,92 ммоль) и метил-THF (1000 мл) и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Полученную смесь 3 раза дегазировали азотом. Добавляли аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия и дихлорметана (9,23 г, 11,30 ммоль) в реакционную смесь и полученную смесь дегазировали и снова заполняли ($3 \times N_2$) и перемешивали при 23°C в течение ночи с получением желтого осадка. Загружали гептан (500 мл) в реакционную смесь при комнатной температуре и перемешивали в течение 10 мин. Затем перемешивание прекращали и обеспечивали осаждение осадка. Реакционную смесь охлаждали до 5°C и перемешивали в течение 1 ч. Осадок фильтровали через стеклянную воронку, промывали водой до достижения водой нейтрального pH (13 об., промывка путем замещения, 1,3 л). Затем осадок на фильтре промывали смесью EtOAc/гептан 1:1 (5×2 об., 1 л) при комнатной температуре, гептаном (2×200 мл, 2×2 об.) и твердое вещество высушивали под вакуумом при 35°C в течение ночи с получением 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-7-нитро-1-тозил-1H-индола (97 г, фактический выход 89%).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2,41 (s, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,01 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,81 (dd, 1H), 9,01 (d, 1H).

масса/заряд (ES+), $[M+H]^+ = 447,2$.

Стадия 2.

Добавляли 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-7-нитро-1-тозил-1H-индол (89,5 г, 200,30 ммоль), гидрохлорид 2-фтор-3-(метилсульфонил)анилина, промежуточное соединение 5 (54,2 г, 240,36 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (9,17 г, 10,01 ммоль) и 2'-(дициклогексилфосфино)-N,N-диметил-[1,1'-бифенил]-2-амин (7,88 г, 20,03 ммоль) в реактор объемом 2 л в атмосфере азота. Добавляли дегазированный 2-2-метилтетрагидрофуран (1000 мл) и раствор карбоната цезия (137 г, 420,62 ммоль) в воде (450 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь дегазировали ($\times 7$). Затем реакционную смесь нагревали до 72,6°C и затем перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 4-5°C и перемешивали в течение по меньшей мере 30 мин. Твердое вещество фильтровали на воронке Бюхнера, промывали холодным 2-2-метилтетрагидрофураном (300 мл, 3 об.), водой (3×300 мл, 3 об.) и смесью EtOAc/гептан 1:2 (3×300 мл, 3 об.) и высушивали под вакуумом при 40°C с получением 5-фтор-N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-4-(7-нитро-1-тозил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (77,89 г, фактический выход 65%) в виде коричневого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2,56-2,64 (m, 3H), 3,42 (d, 3H), 7,52-7,64 (m, 4H), 7,73 (t, 1H), 7,98-8,09 (m, 3H), 8,22 (t, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 9,89 (s, 1H).

масса/заряд (ES+), $[M+H]^+ = 600,2$.

Стадия 3.

Загружали 5-фтор-N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-4-(7-нитро-1-тозил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (97,7 г, 129,87 ммоль) в реактор объемом 5 л при комнатной температуре. Добавляли смесь THF (100 мл) и 3,8 М NaOH (водн.) (1000 мл) с получением коричневой нерастворимой смеси. Смесь нагревали с обратным холодильником до 75°C и перемешивали в течение выходных. В реакционную смесь загружали THF (10 об.) и гептан (10 об.). Затем обеспечивали охлаждение полученного до 17°C в течение 40 мин, перемешивали в течение 60 мин и твердое вещество фильтровали на воронке Бюхнера. Осадок на фильтре промывали 1 М лимонной кислотой (500 мл, до достижения нейтрального pH), водой (5×300 мл, до достижения нейтрального pH) с последующим промыванием смесью гептан/EtOAc (4×400 мл). Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением 5-фтор-N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-4-(7-нитро-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (55,0 г, 95%).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,27-3,38 (m, 3H), 7,30 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,64 (t, 1H), 8,11-8,29 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,60 (s, 1H), 12,57 (s, 1H).

масса/заряд (ES+), $[M+H]^+ = 446,2$.

Стадия 4.

В перемешиваемую суспензию 5-фтор-N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-4-(7-нитро-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (59,5 г, 123,5 ммоль, 92,5 вес.%) в смеси THF/EtOH 2:1 (600 мл) при комнатной температуре и в атмосфере азота добавляли 10% Pd/C (12,0 г, 123,5 ммоль, 50% влажн.) и раствор формиата аммония (46,8 г, 741,4 ммоль) в воде (50 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до 70°C и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли 12 г активированного угля и смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 40°C и фильтровали на воронке Бюхнера (бумага) в атмосфере азота. Осадок на фильтре промывали с помощью смеси THF/EtOH (160 мл). Фильтрат концентрировали до 4 об. и полученную взвесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали в атмосфере азота. Твердое вещество промывали водой (2 об.), этанолом (2 об.) и высушивали в атмосфере азота/в вакууме при 40°C с получением 3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амин (44,3 г, 86%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,28 (s, 3H), 5,20 (bs, 2H), 6,43 (dd, 1H), 6,78 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,09-8,25 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 9,34 (s, 1H), 11,57 (s, 1H). масса/заряд (ES+), $[M+H]^+ = 416,3$.

Промежуточное соединение 19. 3-(2-Хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол

Добавляли порциями гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (1,32 г, 33,10 ммоль) в перемешиваемую желтую суспензию 3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-нитро-1Н-индола, промежуточного соединения 3 (6,37 г, 22,07 ммоль), в безводном THF (150 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 25 мин (прекращение выделения газа) быстро добавляли по каплям (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (4,10 мл, 23,17 ммоль). Через 5 мин охлаждающую баню удаляли и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (130 мг, 3,3 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (0,4 мл, 2,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 40 мин, затем гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ (водн.) и смесь бледно-желтого цвета разбавляли с помощью Et₂O. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью Et₂O (×2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo. Остаток растворяли в хлороформе и очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии на силикагеле с применением колонки на 120 г. Применяли градиент 5% EtOAc в гексане в течение 3 мин с последующим градиентом от 5 до 45% EtOAc в гексане в течение 25 мин в качестве подвижной фазы. Продукт собирали с помощью длины волны 254 нм с получением 3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индола (9,21 г, 100%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ -0,16 (s, 9H), 0,60-0,73 (m, 2H), 2,51-2,52 (m, 3H), 3,11-3,22 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,84 (d, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=419,2.

Промежуточное соединение 20. 3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-амин

Стадия 1.

Добавляли карбонат цезия (2,333 г, 7,16 ммоль) к 3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-7-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индолу, промежуточному соединению 19 (1,0 г, 2,39 ммоль), 2-фтор-3-(метилсульфонил)анилину, промежуточному соединению 5 (0,542 г, 2,86 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,219 г, 0,24 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенилу (Davephos) (0,188 г, 0,48 ммоль) в DMF (20 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и обеспечивали ее охлаждение до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), промывали водой (50 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента от 5 до 60% EtOAc в петролейном эфире в качестве подвижной фазы. Очищенные фракции выпаривали in vacuo с получением N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-5-метил-4-(7-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (0,940 г, 69%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ -0,08 (s, 9H), 0,74-0,87 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 3,22-3,38 (m, 5H), 5,67 (s, 2H), 7,21-7,33 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,48-7,60 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,89 (t, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=572,2.

Стадия 2.

Растворяли N-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)-5-метил-4-(7-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (2,76 г, 4,83 ммоль), железо (11,59 г, 207,59 ммоль) и гидроксид аммония (11,10 г, 207,59 ммоль) в смеси MeOH/THF/вода 1:1:1 (120 мл) и перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. Твердое вещество отфильтровывали, фильтрат выливали в воду (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (8×40 мл). Объединенные органические экстракты фильтровали через разделитель фаз и выпаривали in vacuo с получением 3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-амин (2,52 г, 96%) в виде оранжевой смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ -0,05 (s, 9H), 0,87-0,93 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,56-3,65 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,78 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 9,13 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=542,3.

Промежуточное соединение 21. (S)-2-Бром-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)пропанамид

Добавляли одной порцией DIPEA (0,679 мл, 3,89 ммоль) к 3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-амину, промежуточному соединению 11 (200 мг, 0,49 ммоль) и (S)-2-бромпропановой кислоте (149 мг, 0,97 ммоль) в DMF (3 мл) при 25°C. Полученный раствор охлаждали до -40°C и добавляли по каплям циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (619 мг, 0,97 ммоль) при -40°C и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл) и промывали соевым раствором (2×50

мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением смеси MeOH/DCM 1:20 в качестве элюента с получением (S)-2-бром-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропаноида (224 мг, 84%) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,86 (d, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 4,78-4,90 (m, 1H), 7,01 (t, 1H), 7,38 - 7,52 (m, 2H), 7,57 (t, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,25-8,34 (m, 2H), 9,21 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 11,37 (s, 1H). масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+=546$.

Промежуточное соединение 22. (R)-2-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты дигидрохлорид Стадия 1.

Помещали (S)-метил-2-гидроксипропаноат (250 г, 2,40 моль), DCM (1500 мл) и 2,6-диметилпиридин (656,7 г, 6,13 моль) в 4-горлую круглодонную колбу объемом 3000 мл и смесь охлаждали до -78°C . Добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (630 г, 2,23 моль) при перемешивании при -78°C и затем полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (1000 мл), промывали с помощью 1 М HCl (3×500 мл) и солевого раствора (1×500 мл). Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Затем остаток добавляли по каплям в 4-горлую круглодонную колбу объемом 3000 мл с перемешиваемым содержимым, содержащую 1-метилпиперазин (213,3 г, 2,13 моль), DCM (800 мл), воду (400 мл) и карбонат калия (491,3 г, 3,53 моль), при 0°C . Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли с помощью DCM (500 мл). Полученную смесь промывали водой (1×500 мл) и солевым раствором (500 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 17 до 50% этилацетата в петролейном эфире в качестве подвижной фазы с получением (R)-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноата (226 г, 68%) в виде светло-желтого масла. Масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+=187$.

Стадия 2

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 3000 мл помещали хлороводород (2000 мл, 60,34 моль, 6 моль/л) с последующим помещением (R)-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноата (226 г, 1,21 моль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C и затем концентрировали *in vacuo*. Полученную смесь разбавляли ацетонитрилом (1000 мл) и твердое вещество собирали посредством фильтрации. Продукт перекристаллизовывали ($\times 5$) при комнатной температуре из этанола (1 г/20 мл) с получением (R)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты дигидрохлорида (124 г, 42%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1,69-1,71 (d, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,83 (m, 8H), 4,35-4,42 (m, 1H). масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+=173$.

Промежуточное соединение 23. (R)-Метил-2-((S)-3,4-диметилпиперазин-1-ил)пропаноат

Добавляли 2,6-диметилпиридин (0,672 мл, 5,77 ммоль) в охлажденный до -78°C раствор (S)-метил-2-гидроксипропаноата (500 мг, 4,81 ммоль) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (0,974 мл, 5,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, охлаждение удаляли и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры в течение 30 мин. Раствор промывали с помощью 1 М HCl (водн.) (20 мл), высушивали с применением разделителя фаз и затем медленно добавляли в смесь (S)-1,2-диметилпиперазина дигидрохлорида (0,944 г, 5,05 ммоль), суспендированного в DCM (10 мл), и раствора карбоната калия (1,993 г, 14,42 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором (25 мл), высушивали с применением разделителя фаз и выпаривали *in vacuo* с получением (R)-метил-2-((S)-3,4-диметилпиперазин-1-ил)пропаноата (0,726 г, 75%) в виде светло-оранжевого масла.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 1,05 (d, 3H), 1,29 (d, 3H), 2,1-2,25 (m, 2H), 2,25-2,37 (m, 4H), 2,46 (t, 1H), 2,69-2,83 (m, 3H), 3,28 (q, 1H), 3,70 (s, 3H).

Процедуру, описанную выше, повторяли с применением указанного амина с получением промежуточного соединения 24, описанного в табл. 8.

Таблица 8

Промежуточное соединение	Исходный амин	^1H ЯМР δ (500 МГц, CDCl_3)	Масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$	Выход, %
24 ^a (R)-Метил-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропаноат	 2xHCl	1,03 (d, 6H), 1,25 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,36 - 2,46 (m, 2H), 2,60 (d, 2H), 2,76 - 2,88 (m, 2H), 3,27 (q, 1H), 3,68 (s, 3H).	Н. д.	91

Промежуточное соединение 25. (R)-2-((S)-3,4-Диметилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты дигидрохлорид

Перемешивали (R)-метил-2-((S)-3,4-диметилпиперазин-1-ил)пропаноат, промежуточное соединение

23 (726 мг, 3,62 ммоль), в 6 М HCl (6 мл, 36,00 ммоль) при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч (реакция прекращалась). Добавляли воду (6 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель концентрировали *in vacuo*. Остаток суспендировали в ацетонитриле и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и высушивали *in vacuo* с получением (R)-2-((S)-3,4-диметилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты дигидрохлорида (626 мг, 66,6%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 1,33 (d, 3H), 1,37-1,48 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 3,07-3,23 (m, 1H), 3,28-3,85 (m, 7H).

Процедуру, описанную выше, повторяли с применением указанного исходного промежуточного соединения с получением промежуточного соединения 26, описанного в табл. 9.

Таблица 9

Промежуточное соединение	Исходное промежуточное соединение	¹ H ЯМР δ (500 МГц, D ₂ O)	Масса/заряд (ES ⁺), [M+H] ⁺	Выход, %
26 ^a (R)-2-((3S,5S)-3,4,5-Триметилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты дигидрохлорид	24	1,3 - 1,47 (m, 9H), 2,82 (s, 3H), 3,05 - 4,05 (m, 7H).	Н. д.	91

^a Остаток растворяли в смеси вода/ацетонитрил и высушивали посредством сублимации. Остаточное полутвердое вещество суспендировали в ацетонитриле и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердое вещество отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и высушивали *in vacuo*.

Промежуточное соединение 27. (R)-2-((R)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты дигидрохлорид

Стадия 1.

Добавляли 2,6-диметилпирдин (0,868 мл, 7,45 ммоль) в охлажденный до -78°C раствор (S)-метил-2-гидроксипропаноата (0,646 г, 6,21 ммоль) в DCM (10 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (1,259 мл, 7,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин, охлаждение удаляли и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, и ее перемешивали в течение 1 ч. Раствор промывали с помощью 1 М HCl (водн.) (20 мл), высушивали с помощью разделителя фаз и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли в суспензию (R)-1,3-диметилпиперазина дигидрохлорида (1,22 г, 6,52 ммоль) и карбоната калия (2,57 г, 18,63 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C в атмосфере N₂ в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, твердое вещество отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и фильтрат выпаривали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и 8% NaHCO₃ (водн.) (10 мл), встряхивали и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (10 мл). Объединенные экстракты высушивали с применением разделителя фаз и выпаривали *in vacuo* с получением (R)-метил-2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)пропаноата (0,589 г, 47,4%, de 80%) в виде бледного масла.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,94 (d, 3H), 1,06 (d, 3H), 1,82 (t, 1H), 2,03 (t, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,37-2,55 (m, 3H), 2,55-2,67 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,66-3,74 (m, 1H). (описан присутствующий в наибольшем количестве диастереоизомер)

Стадия 2.

Растворяли (R)-метил-2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)пропаноат (589 мг, 2,94 ммоль) в 6 М HCl (водн.) (5 мл, 30,00 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали *in vacuo* с получением полутвердого остатка. В остаток добавляли диэтиловый эфир, перемешивали в течение 30 мин. и твердое вещество отфильтровывали и высушивали *in vacuo* с получением (R)-2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты дигидрохлорида (623 мг, 82%) в виде бледного твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 1,32 (d, 3H), 1,41 (d, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,08-3,91 (m, 7H), 4,25-4,51 (m, 1H). (описан присутствующий в наибольшем количестве диастереоизомер)

Промежуточное соединение 28. Метил-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноат

Суспендировали 1-метилпиперазин (100 г, 988,4 ммоль) и карбонат калия (164 г, 1186 ммоль) в сухом ацетонитриле (800 мл) в атмосфере азота. Добавляли метил-2-бром-3-метоксипропаноат (201 г, 988,4 ммоль) во взвесь при 50-60°C в течение периода времени, составляющего 40 мин. Полученную смесь нагревали в атмосфере азота при 61°C в течение 23 ч и затем охлаждали до 20°C. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат выпаривали с получением масляного остатка, который растворяли в 1 М HCl (1000 мл). Затем регулировали pH до 1 с помощью 4 М HCl (~300 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (200 мл). Повышали основность водного раствора с помощью насыщенного раствора Na₂CO₃ (1000 мл) до достижения pH 9 и экстрагировали с помощью DCM (2×500 мл). Затем повы-

шали pH водной фазы до 10-11 с помощью гидроксида натрия и полученное экстрагировали с помощью DCM (2×500 мл). Четыре органические фазы объединяли и выпаривали *in vacuo* с получением метил-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноата (181 г, 85%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,07 (s, 3H), 2,14-2,34 (m, 4H), 2,39-2,52 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 3,22 (dd, 1H), 3,42 (dd, 1H), 3,48-3,56 (m, 4H).

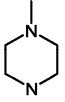
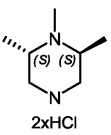
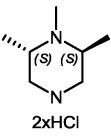
Промежуточное соединение 29. Метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноат

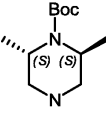
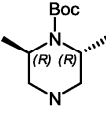
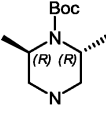
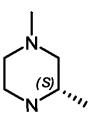
Добавляли карбонат калия (1,987 г, 14,38 ммоль) к метил-2-бромпропаноату (2,041 г, 12,22 ммоль) и 1-метилпиперазину (1,20 г, 11,98 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при 20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Смесь ярко-оранжевого цвета охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и фильтровали. Раствор оранжевого цвета концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в диэтиловом эфире и фильтровали. Фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноата, (2,2 г, 99%) в виде масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,23 (dd, 3H), 2,21 (d, 3H), 2,28-2,65 (m, 8H), 3,16-3,27 (m, 1H), 3,63 (s, 3H). масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+=187$.

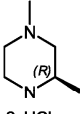
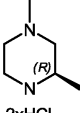
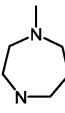
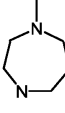
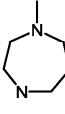
Процедуру, описанную выше, повторяли с применением указанных реагентов с получением промежуточных соединений 30-44, описанных в табл. 10.

Таблица 10

Промежуточное соединение	2-Бромацетат	Амин	^1H ЯМР δ (500 МГц, CDCl_3)	Масса /заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$	Выход, %
30^a Этил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бутаноат	Этил-2-бромбутаноат		(400 МГц) 0,91 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,58 - 1,83 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,32 - 2,75 (m, 8H), 3,05 (dd, 1H), 4,17 (q, 2H).	Н. д.	96
31^{b,c} Этил-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бутаноат	Этил-2-бромбутаноат	 2xHCl	0,87 - 1,10 (m, 9H), 1,15 - 1,35 (m, 3H), 1,58 - 1,79 (m, 2H), 2,20 - 2,37 (m, 4H), 2,45 (dd, 1H), 2,55 - 2,66 (m, 1H), 2,69 - 2,89 (m, 3H), 2,90 - 3,15 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 4,07 - 4,24 (m, 2H).	243	89
32^{b,d} Метил-3-метокси-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропаноат	Метил-2-бром-3-метоксипропаноат	 2xHCl	0,95 - 1,10 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,35 - 2,50 (m, 2H), 2,55 - 2,90 (m, 4H), 3,25 - 3,50 (m, 4H), 3,50 - 3,80 (m, 5H)	245	88

33^c (2S,6S)-трет- Бутил-4-(1- метокси-1- оксoproпан-2-ил)- 2,6- диметилпиперазин- 1-карбоксилат	Метил-2- бромпропан оат		1,23 - 1,31 (m, 9H), 1,42 - 1,51 (m, 9H), 2,33 - 2,47 (m, 2H), 2,65 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 3,27 - 3,36 (m, 1H), 3,69 (d, 3H), 3,82 - 3,92 (m, 2H).	Н. д.	91
34 (2R,6R)-трет- Бутил-4-(1-этокси- 1-оксobутан-2-ил)- 2,6- диметилпиперазин- 1-карбоксилат	Этил-2- бромбутано ат		(400 МГц) 0,87 - 1,06 (m, 3H), 1,19 - 1,37 (m, 9H), 1,38 - 1,53 (m, 9H), 1,54 - 1,97 (m, 2H), 2,31 - 2,52 (m, 2H), 2,65 (dd, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,97 - 3,14 (m, 1H), 3,48 - 3,94 (m, 2H), 4,05 - 4,29 (m, 2H). Смесь диастереоизомеров	329	91
35^a (2R,6R)-трет- Бутил-2,6- диметилпиперазин- 1-карбоксилат	Метил-2- бром-3- метоксипро паноат		Н. д.	331	98
36^c Метил-2-((S)-2,4- диметилпиперазин- 1-ил)пропаноат	Метил-2- бромпропан оат	 2xHCl	(DSMO-d ₆) 0,92 - 0,99 (m, 6H), 1,06 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,64 (t, 1H), 1,78 - 1,85 (m, 1H), 1,85 - 1,92 (m, 1H), 1,99 - 2,07 (m, 1H), 2,08 - 2,12 (m, 6H), 2,26 - 2,33 (m, 1H), 2,38 -	201	95
			2,44 (m, 1H), 2,44 - 2,54 (m, 3H), 2,55 - 2,65 (m, 4H), 2,73 - 2,77 (m, 1H), 3,61 (s, 6H), 3,65 - 3,77 (m, 2H). Смесь диастереоизомеров		

37^f Метил-2-((S)-2,4- диметилпиперазин- 1-ил)бутаноат	Метил-2- бромбутано ат	 2xHCl	(DMSO-d ₆) 0,77 - 0,87 (m, 6H), 0,97 (t, 6H), 1,45 - 1,72 (m, 5H), 1,82 - 1,97 (m, 2H), 2,09 (d, 6H), 2,22 - 2,3 (m, 1H), 2,3 - 2,38 (m, 1H), 2,38 - 2,44 (m, 1H), 2,44 - 2,66 (m, 6H), 2,66 - 2,77 (m, 3H), 3,47 (t, 1H), 3,61 (d, 6H). Смесь диастереоизомеров	215	47
38 Метил-2-((S)-2,4- диметилпиперазин- 1-ил)-3- метоксипропаноат	Метил-2- бром-3- метоксипро паноат	 2xHCl	Н. д.	231	30
39^e Метил-2-((R)-2,4- диметилпиперазин- 1-ил)пропаноат	Метил-2- бромпропан оат	 2xHCl	(DMSO-d ₆) 0,91 - 0,99 (m, 6H), 1,06 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,64 (t, 1H), 1,82 (t, 1H), 1,85 - 1,93 (m, 1H), 2,03 (t, 1H), 2,10 (d, 6H), 2,25 - 2,34 (m, 1H), 2,38 - 2,44 (m, 1H), 2,44 - 2,54 (m, 3H), 2,54 - 2,67 (m, 4H), 2,72 - 2,79 (m, 1H), 3,61 (s, 6H), 3,66 - 3,79 (m, 2H). Смесь диастереоизомеров	201	47

40^{e,f} Метил-2-((R)-2,4- диметилпиперазин- 1-ил)бутаноат	Метил-2- бромбутано ат	 2xHCl	(DMSO-d ₆) 0,76 - 0,87 (m, 3H), 0,97 (t, 3H), 1,45 - 1,71 (m, 2H), 1,8 - 1,97 (m, 1H), 2,09 (d, 3H), 2,2 - 2,38 (m, 1H), 2,38 - 2,77 (m, 5H), 3,27 - 3,51 (m, 1H), 3,61 (d, 3H). Смесь диастереоизомеров	Н. д.	46
41^{b,f} Метил-2-((R)-2,4- диметилпиперазин- 1-ил)-3- метоксипропаноат	Метил-2- бром-3- метоксипро паноат	 2xHCl	(DMSO-d ₆) 0,98 (dd, 3H), 1,61 - 1,69 (m, 1H), 1,85 - 1,93 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,31 - 2,39 (m, 1H), 2,39 - 2,68 (m, 3H), 2,71 - 2,79 (m, 1H), 3,21 - 3,24 (m, 3H), 3,43 (dd, 1H), 3,55 - 3,71 (m, 4H), 3,76 (dd, 1H). Смесь диастереоизомеров	Н. д.	58
42^e Метил-2-(4-метил- 1,4-дiazепан-1- ил)пропаноат	Метил-2- бромпропан оат		1,29 (d, 3H), 1,71 - 1,87 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,46 - 2,55 (m, 1H), 2,56 - 2,66 (m, 3H), 2,73 - 2,82 (m, 2H), 2,83 - 2,92 (m, 2H), 3,44 (q, 1H), 3,68 (s, 3H).	Н. д.	86
43^a Этил-2-(4-метил- 1,4-дiazепан-1- ил)бутаноат	Этил-2- бромбутано ат		(400 МГц) 0,95 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 1,55 - 1,93 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,47 - 3,00 (m, 8H), 3,13 (t, 1H), 4,15 (q, 2H).	Н. д.	88
44 Метил-3-метокси- 2-(4-метил-1,4- дiazепан-1- ил)пропаноат	Метил-2- бром-3- метоксипро паноат		(300 МГц) 1,76 - 1,86 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,53 - 2,57 (m, 1H), 2,62 - 2,67 (m, 3H), 2,83 - 2,99 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,53 - 3,56 (m, 1H), 3,63 - 3,70 (m, 1H), 3,71 - 3,76 (m, 4H).	231	97

^a Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл). Реакционную смесь фильтровали через целит. Растворитель удаляли посредством перегонки в вакууме. Реакционную смесь разбавляли с помощью Et₂O (50 мл). Реакционную смесь фильтровали через целит. Растворитель удаляли посредством перегонки под вакуумом.

^b Применяли 3 экв. карбоната калия.

^c Реакционную смесь фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Смесь повторно растворяли в ЕА и промывали с помощью HCl. Водные слои объединяли и их pH регулировали до 8 с помощью Na₂CO₃. Водную фазу промывали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и выпаривали in vacuo.

^d Реакционную смесь фильтровали и растворитель выпаривали in vacuo. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), фильтровали через целит и фильтрат выпаривали in vacuo.

^e Применяли 2 экв. карбоната калия.

^f После концентрирования фильтрата. Остаток растворяли в DCM (150 мл), повторно экстрагировали с помощью 0,1 М HCl (водн.) (200 мл) и фазы разделяли. Водную фазу промывали с помощью DCM (150 мл) и затем повышали ее основность путем добавле-

ния K_2CO_3 (насыщ.) до достижения pH 10. Затем соединение экстрагировали с помощью DCM (3×125 мл) и выпаривали *in vacuo*.

Промежуточное соединение 45. 2-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты дигидрохлорид
Добавляли по каплям метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноат, промежуточное соединение 29 (6,00 г, 32,21 ммоль), в 6 М HCl (70 мл, 420,00 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали с помощью DCM (2×2000 мл). Водную фазу удаляли при пониженном давлении с получением 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты дигидрохлорида (6,00 г, 76%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 1,54 (d, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,47-3,90 (m, 8H), 4,25-4,45 (m, 1H), 12,21 (bs, 1H). масса/заряд (ES+), $[M+H]^+ = 173$.

Процедуру, описанную выше, повторяли с применением указанного исходного промежуточного соединения с получением промежуточных соединений 46-47, описанных в табл. 11.

Таблица 11

Промежуточное соединение	Исходное промежуточное соединение	1H ЯМР δ (500 МГц, D_2O)	Масса/заряд (ES+), $[M+H]^+$	Выход, %
46^a 2-((R)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)бутановой кислоты дигидрохлорид	40	0,80-1,01 (m, 3H), 1,17-1,48 (m, 3H), 1,6-2,03 (m, 2H), 2,87 (d, 3H), 3,05-4,15 (m, 8H). Способных к обмену протонов не наблюдали	Н. д.	87
47^a 2-(4-Метил-1,4-дизапан-1-ил)пропановой кислоты дигидрохлорид	42	1,47 (d, 3H), 2,15-2,29 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,4-3,8 (m, 8H), 4,10 (q, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали	Н. д.	37

^a Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток суспендировали в ацетонитриле или диэтиловом эфире и перемешивали при комнатной температуре. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали *in vacuo*.

Промежуточное соединение 48. 3-Метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноат лития
Добавляли раствор гидроксида лития (0,321 г, 13,39 ммоль) в воде (5 мл) в раствор метил-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноата, промежуточного соединения 28 (1,93 г, 8,92 ммоль), в THF (5 мл). Добавляли несколько капель MeOH до тех пор, пока реакционная смесь не становилась прозрачной. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 24 ч. Органические вещества выпаривали *in vacuo*. Остаток разбавляли водой и лиофилизировали ($\times 3$) с получением 3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноата лития (1,92 г, 103%) в виде твердого вещества.

1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 2,06 (s, 3H), 2,48 (bs, 8H), 2,99 (t, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,46-3,57 (m, 2H).

Процедуру, описанную выше, повторяли с применением указанного исходного промежуточного соединения с получением промежуточных соединений 49-59, описанных в табл. 12.

Таблица 12

Промежуточное соединение	Исходное промежуточное соединение	¹ H ЯМР δ (500 МГц, D ₂ O)	Масса/заряд (ES ⁺), [M+H] ⁺	Выход, %
49^{a,b} 2-((3S,5S)-3,4,5-Триметилпиперазин-1-ил)бутаноат лития	31	0,75 - 1,10 (m, 9H), 1,22 - 1,66 (m, 2H), 2,00 - 2,45 (m, 5H), 2,45 - 2,75 (m, 5H).	215	колич.
50^{a,b,c} 3-Метокси-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропаноат лития	32	0,88 (dd, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,18 - 2,37 (m, 2H), 2,43 - 2,90 (m, 4H), 3,18 (d, 3H), 3,30 - 3,59 (m, 3H).	Н. д.	колич.
51^{d,e} 2-((S)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)пропаноат лития	36	(DMSO-d ₆) 0,9 - 1,01 (m, 9H), 1,04 (d, 3H), 1,72 (t, 1H), 1,85 - 1,98 (m, 2H), 2,08 (d, 6H), 2,18 - 2,26 (m, 1H), 2,26 - 2,35 (m, 1H), 2,39 - 2,72 (m, 7H), 2,72 - 2,81 (m, 1H), 3,06 - 3,23 (m, 3H). Смесь диастереоизомеров	187	колич.
52^{d,e} 2-((S)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)бутаноат лития	37		201	колич.
53^{d,f} 2-((R)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)пропаноат лития	39	(DMSO-d ₆) 0,86 - 0,98 (m, 9H), 1,02 (d, 3H), 1,3 - 1,48 (m, 1H), 1,70 (t, 1H), 1,82 - 1,97 (m, 2H), 2,08 (d, 6H), 2,16 - 2,25 (m, 1H), 2,31 (t, 1H), 2,38 - 2,72 (m, 6H), 2,72 - 2,82 (m, 1H), 3,06 - 3,2 (m, 3H). Смесь диастереоизомеров	Н. д.	колич.
54^{b,d,e,g} 2-((R)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-3-метоксипропановой кислоты дигидрохлорид	41		217	колич.
55 2-((3S,5S)-4-(<i>mpet</i> -Бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пропаноат лития	33	1,17 (dd, 3H), 1,2 - 1,31 (m, 6H), 1,36 - 1,47 (m, 9H), 2,40 (dd, 1H), 2,48 (dd, 1H), 2,58 - 2,71 (m, 2H), 2,85 - 3,01 (m, 1H), 3,82 - 3,94 (m, 2H).	Н. д.	колич.
56 2-((3R,5R)-4-(<i>mpet</i> -Бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)бутаноат лития	34	(400 МГц) 0,67 - 0,89 (m, 3H), 1,05 - 1,22 (m, 6H), 1,26 - 1,38 (m, 9H), 1,38 - 1,76 (m, 2H), 2,31 (dd, 1H), 2,40 (dd, 1H), 2,50 - 2,63 (m, 1H), 2,63 - 2,75 (m, 1H), 3,72 - 3,84 (m, 2H).	301	98
57^{a,f,h} 2-((3R,5R)-4-(<i>mpet</i> -Бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-3-метоксипропаноат лития	35	(DMSO-d ₆) 1,11 - 1,23 (m, 6H), 1,37 (s, 9H), 2,33 - 2,49 (m, 2H), 2,60 - 2,75 (m, 2H), 2,82 - 3,10 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,32 - 3,62 (m, 2H), 3,63 - 3,75 (m, 2H).	317	97
58^{a,c} 2-(4-Метил-1,4-дiazепан-1-ил)бутаноат лития	43	(400 МГц, DMSO-d ₆) 0,87 (t, 3H), 1,35 - 1,53 (m, 1H), 1,57 - 1,80 (m, 3H), 2,25 (3 H, s), 2,40 - 2,65 (m, 4H), 2,70 - 2,93 (m, 5H).	Н. д.	колич.
59^{d,f} 3-Метокси-2-(4-метил-1,4-diazепан-1-ил)пропаноат лития	44	(300 МГц) 1,63 - 1,74 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,50 - 2,65 (m, 4H), 2,74 - 2,86 (m, 4H), 3,17 - 3,31 (m, 4H), 3,50 - 3,60 (dd, 2H).	217	95

^a Применяли смесь THF/MeOH 1:1 в качестве растворителя.^b Применяли 3 экв. LiOH.^c Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл). Водный слой промывали с помощью EtOAc или диэтиловым эфиром и лиофилизировали.

^d Применяли MeOH в качестве растворителя.

^e Температура реакции: 50°C

^f Температура реакции: 60°C.

^g Добавляли 1 М HCl (10 мл) в реакционную смесь, которую затем лиофилизировали.

^h Применяли 2 экв. LiOH.

Промежуточное соединение 60. (S)-Метил-3-этоксипропаноат

Добавляли трифлат магния (1,577 г, 4,90 ммоль) к (S)-метилоксиран-2-карбоксилату (2,00 г, 19,59 ммоль), растворенному в этаноле (10 мл), при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали солевым раствором (25 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением смеси EtOAc/петролейный эфир 1:1 с получением (S)-метил-3-этоксипропаноата (1,788 г, 61,6%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,20 (t, 3H), 2,46 (bs, 1H), 3,45-3,67 (m, 2H), 3,74 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,19-4,41 (m, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=203.

Промежуточное соединение 61. (S)-Метил-3-этоксипропаноат

Добавляли 2,6-диметилпиридин (1,643 мл, 14,11 ммоль) к (S)-метил-3-этоксипропаноату, промежуточному соединению 60 (1,9 г, 12,82 ммоль), в DCM (30 мл) при -78°C в атмосфере азота. После поддержания снова полного охлаждения добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (2,341 мл, 14,11 ммоль) посредством шприцевого насоса в течение 1 часа. Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин с последующим охлаждением до комнатной температуры и перемешиванием в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (100 мл), промывали с помощью 1 М HCl (75 мл) и органическую фазу высушивали под вакуумом с получением (S)-метил-3-этоксипропаноата (3,30 г, 92%) в виде светло-коричневого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,23 (t, 3H), 3,48-3,75 (m, 2H), 3,82-4,01 (m, 3H), 4,23-4,46 (m, 2H), 5,22-5,36 (m, 1H).

Промежуточное соединение 62. (R)-Метил-3-этоксипропаноат

Растворяли карбонат калия (3,26 г, 23,55 ммоль) в воде (420 мл) и добавляли по каплям в раствор (S)-метил-3-этоксипропаноата, промежуточного соединения 61 (3,3 г, 11,78 ммоль), и 1-метилпиперазина (1,769 г, 17,66 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C в течение периода времени, составляющего 5 минут. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (500 мл) и промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением смеси петролейный эфир/EtOAc 1:1 с получением (R)-метил-3-этоксипропаноата (2,40 г, 88%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,18 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,36-2,60 (m, 4H), 2,60-2,79 (m, 4H), 3,35-3,60 (m, 3H), 3,61-3,84 (m, 4H), 4,21 (q, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=231.

Промежуточное соединение 63. (R)-3-Этоксипропаноат лития

Добавляли гидроксид лития (204 мг, 8,51 ммоль) в воде (6 мл) к (R)-метил-3-этоксипропаноату, промежуточному соединению 62 (980 мг, 4,26 ммоль), в смеси THF/MeOH 1:1 (12 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью MeOH (50 мл), промывали петролейным эфиром (2×50 мл) и выпаривали in vacuo с получением (R)-3-этоксипропановой кислоты (421 мг, 45,7%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,19 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,34-2,78 (m, 8H), 2,97-3,08 (m, 1H), 3,42-3,59 (m, 2H), 3,70 (dd, 1H), 3,76 - 3,87 (m, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=217.

Промежуточное соединение 64. 3-(Бензилокси)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноат натрия

Стадия 1.

В круглодонной колбе, оснащенной термометром, растворяли (S)-2-амино-3-(бензилокси)пропановую кислоту (3,00 г, 15,37 ммоль) в серной кислоте (18,44 мл, 36,88 ммоль) и охлаждали на ледяной бане до 0°C. Небольшими порциями добавляли раствор нитрита натрия (1,696 г, 24,59 ммоль) в воде (10 мл) в течение 60 мин, при этом внутреннюю температуру поддерживали ниже 3°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C и медленно обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли NaOH (50%, водн., вес./вес., 2,8 мл) до достижения pH 4. Затем добавляли этилацетат (25 мл) и реакционную смесь энергично перемешивали, при этом понижали pH до pH 3 путем добавления 2 М H₂SO₄ (водн.). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические фазы высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали через разделитель фаз и концентрировали in vacuo с получением (S)-3-(бензилокси)-2-гидроксипропановой кислоты (2,55 г, 85%,

ее 98,0%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3,78 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 4,37 (t, 1H), 4,61 (d, 2H), 7,28-7,4 (m, 5H). Способных к обмену протонов не наблюдали.

Стадия 2.

Добавляли по каплям ацетилхлорид (4,28 мл, 60,14 ммоль) в охлажденный на ледяной бане до 0°C метанол (14 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и затем переносили в раствор (S)-3-(бензилокси)-2-гидроксипропановой кислоты (2,36 г, 12,03 ммоль) в метаноле (14,00 мл) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Добавляли триметилортоформиат (2,66 мл, 24,06 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии на колонке Biotage® KP-SIL 50 г с применением 50% EtOAc в гептане на 12 CV в качестве подвижной фазы. Соединение выявляли с применением длины волны 257 нм. Продукт собирали и выпаривали *in vacuo* с получением (S)-метил-3-(бензилокси)-2-гидроксипропаноата (1,94 г, 77%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3,04 (d, 1H), 3,76 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,31-4,36 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 7,27-7,37 (m, 5H).

Стадия 3.

Добавляли по каплям трифлатный ангидрид (1,543 мл, 9,13 ммоль) в охлажденный на ледяной бане до 0°C раствор (S)-метил-3-(бензилокси)-2-гидроксипропаноата (1,92 г, 9,13 ммоль) и DIPEA (1,595 мл, 9,13 ммоль) в толуоле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин и затем охлаждали до -78°C . Добавляли смесь 1-метилпиперазина (1,013 мл, 9,13 ммоль) и DIPEA (1,595 мл, 9,13 ммоль) в толуоле (20 мл) (температуру поддерживали ниже -70°C). Реакционную смесь перемешивали при охлаждении в течение ночи, и в это время охлаждающая баня достигала температуры -40°C . Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, ее фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии на колонке Biotage® KP-SIL 50 г с применением 66% EtOAc в гептане на 12 CV с последующим применением 0,2 М NH_3 в MeOH на 10 CV в качестве подвижной фазы. Продукт выявляли с применением длины волны 250 нм. Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали *in vacuo* с получением (R)-метил-3-(бензилокси)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноата (1,32 г, 66%, ee 96,0%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 2,42 (s, 3H), 2,5-2,71 (m, 4H), 2,71-2,83 (m, 4H), 3,49 (t, 1H), 3,66-3,74 (m, 4H), 3,78 (dd, 1H), 4,53 (dd, 2H), 7,24-7,39 (m, 5H). масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+=293,6$.

Стадия 4.

Растворяли (R)-метил-3-(бензилокси)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноат (308 мг, 1,05 ммоль) в метаноле (1,5 мл) и 1 М водн. растворе гидроксида натрия (1,05 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество 1 М раствора гидроксида натрия (0,2 мл) и реакцию перемешивали в течение дополнительных 2 ч при комнатной температуре и 3 ч при 45°C . Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и ее разбавляли водой (5 мл) и лиофилизировали с получением неочищенного 3-(бензилокси)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноата натрия (356 мг) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,10 (s, 3H), 2,16-2,34 (m, 4H), 2,52-2,63 (m, 4H), 2,91 (dd, 1H), 3,58 (dd, 1H), 3,65 (dd, 1H), 4,39-4,48 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 4H). масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+=279,2$.

Промежуточное соединение 65. 2-(4-Метилпиперазин-1-ил)бутаноат лития

Добавляли гидроксид лития (0,335 г, 14,00 ммоль) к этил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бутаноату, промежуточному соединению 30 (2,00 г, 9,33 ммоль), в THF (6 мл), воде (6 мл) и MeOH (1 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 40°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли водой (10 мл), экстрагировали диэтиловым эфиром (2×10 мл) и водный слой высушивали посредством сублимации с получением 2-(4-метилпиперазин-1-ил)бутаноата лития (1,680 г, 97%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,82 (t, 3H), 1,38-1,68 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,16-2,48 (m, 4H), 2,49-2,67 (m, 5H).

Промежуточное соединение 66. 2-(4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пропаноат лития

Стадия 1.

Добавляли карбонат калия (0,890 г, 6,44 ммоль) к метил-2-бромпропаноату (0,897 г, 5,37 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилату (1,00 г, 5,37 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), фильтровали через целит и фильтрат выпаривали *in vacuo*. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл). Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением трет-бутил-4-(1-метокси-1-оксопропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,80 г, 123%) в виде бесцветного масла, которое переносили непосредственно на следующую стадию.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 1,33 (d, 3H), 1,46 (s, 9H), 2,45-2,75 (m, 4H), 3,25-3,60 (m, 5H), 3,72 (s, 3H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=273.

Стадия 2.

Добавляли раствор гидроксида лития (0,158 г, 6,61 ммоль) в воде (5 мл) в перемешиваемый раствор трет-бутил-4-(1-метокси-1-оксопропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,80 г, 6,61 ммоль) в смеси THF/MeOH 1:1 (10 мл). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Растворитель выпаривали *in vacuo*. Остаток разбавляли водой (15 мл) и лиофилизировали с получением 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пропаноата лития (1,60 г, 91%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) 1,13 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 2,40-2,55 (m, 4H), 2,89 (q, 1H), 3,26-3,47 (m, 4H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=259.

Пример 1. (R)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пропанамид

Добавляли карбонат калия (101 мг, 0,73 ммоль) к (S)-2-бром-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамиду, промежуточному соединению 21 (200 мг, 0,37 ммоль) и 2-(пиперазин-1-ил)этанолу в DMF (5 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 18 ч и затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и выпаривали *in vacuo*. Продукт очищали с помощью препаративной ахиральной HPLC на колонке XBridge C18 OBD с применением градиента от 41 до 58% ацетонитрила в воде (0,05% NH₃×H₂O) в течение 7 мин. при расходе 30 мл/мин. Продукт собирали и выпаривали *in vacuo* с получением (R)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пропанамид (100 мг, 50%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,47 (d, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,85-3,43 (m, 13H), 3,45-3,60 (m, 1H), 3,86 (t, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30-7,54 (m, 1H), 7,54-7,72 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,58 (t, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=596.

Пример 2. (R)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид

Добавляли одной порцией DIPEA (13,9 мл, 78,08 ммоль) к (R)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты дигидрохлориду, промежуточному соединению 22 (3,34 г, 13,64 ммоль) и 3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амину, промежуточному соединению 11 (4,00 г, 9,72 ммоль), в DCM (70 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Затем добавляли по каплям циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты, ТЗР (50 вес.%) (12,37 г, 19,44 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии с применением градиента от 5 до 60% MeOH в воде в качестве подвижной фазы. Очищенные фракции объединяли и выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной хиральной HPLC на колонке ChiralCel OD-H (20×250 мм) с применением 40% EtOH в CO₂ и при расходе 40 мл/мин. Энантиомеры выявляли с применением длины волны 220 нм. Собирали основной изомер (изомер 1) с получением (R)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид (1,85 г, 30%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,26 (d, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,30-2,75 (m, 11H), 3,25 (s, 3H), 3,27-3,40 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,30-7,48 (m, 2H), 7,48-7,65 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,23-8,40 (m, 2H), 9,16 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 11,38 (s, 1H).

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,22. масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=566.

Процедуру, описанную для примера 2, повторяли с применением указанных промежуточных соединений с получением примеров 3-5, описанных в табл. 17 ниже.

Таблица 17

Пример	Промежуточные соединения	¹ H ЯМР δ (300 МГц, MeOD)	¹⁹ F ЯМР δ (282 МГц, MeOD)	Масса/заряд (ES+), [M+H] ⁺	Выход, %
3^{a,b,c} (R)-N-(3-(2-((3- (Этилсульфонил)-2- фторфениламино)-5- метилпиримидин-4-ил)- 1H-индол-7-ил)-2-(4- метилпиперазин-1- ил)пропанамид	15, 22	1,22 (t, 3H), 1,42 (d, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,51 - 2,90 (m, 8H), 3,24 - 3,46 (m, 3H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,48 - 7,60 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,55 - 8,68 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали	-125,57	580	45
4^{b,d,g,f} (R)-N-(3-(2-((3- (Циклопропилсульфонил)-2- фторфениламино)-5- метилпиримидин-4-ил)- 1H-индол-7-ил)-2-(4- метилпиперазин-1- ил)пропанамид	16, 22	(400 МГц) 0,99 (m, 2H), 1,16 - 1,27 (m, 2H), 1,40 (dd, 3H), 2,33 (m, 3H), 2,39 - 2,47 (m, 3H), 2,48 - 2,90 (m, 9H), 3,33 - 3,45 (m, 1H), 6,95 - 7,08 (m, 1H), 7,08 - 7,18 (m, 1H), 7,21 - 7,37 (m, 1H), 7,43 - 7,58 (m, 1H), 7,80 - 8,00 (m, 1H), 8,05 - 8,17 (m, 1H), 8,22 - 8,32 (m, 1H), 8,50 - 8,63 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали	(376 МГц) -124,95	592	25
5^{b,d,g,f} (R)-N-(3-(5-Хлор-2-((2- фтор-3- (метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид	17, 22	1,40 (d, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,50 - 2,90 (m, 8H), 3,12 (s, 3H), 3,40 (q, 1H), 7,01 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,34 - 8,44 (m, 2H), 8,51 (s, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали	-123,46	586	18

^a Добавляли ТЗР при комнатной температуре.

^b Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния и повторно растворяли в EtOAc или DCM (50 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×100 мл) и соевым раствором (2×100 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением смеси DCM/MeOH 10:1 или 20:1 в качестве элюента.

^c Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хиральной HPLC на колонке ChiralPak IA (21,2×150 мм, 5 мкм) с применением 50% гексана (0,1% DEA) в IPA и при расходе 20 мл/мин. Соединение выявляли с применением значений длины волны 220 и 254 нм. Основной изомер собирали и выпаривали in vacuo.

^d Длительность реакции: 2 ч.

^e Очистка с помощью ахиральной препаративной HPLC на колонке XBridge C18 OBD с применением увеличивающегося градиента ацетонитрила в воде (0,05% NH₃×H₂O).

^f Хиральная очистка на колонке Phenomenex Lux 5 мк Cellulose-4, заполненная посредством AXIA, (250×21,2 мм, 5 мкм), с применением 50% гексана (0,1% DEA) в смеси EtOH/MeOH 35:15 и при расходе 20 мл/мин. в течение 30 мин. Изомеры выявляли с применением значений длины волны 254 и 220 нм. Основной изомер собирали и выпаривали in vacuo.

^g Очистка с помощью ахиральной препаративной HPLC на колонке XBridge C18 OBD Prep (100 Å, 5 мкм, 19×250 мм) с применением увеличивающегося градиента ацетонитрила в воде (0,1% FA) при расходе 20 мл/мин. Соединения выявляли при значениях длины волны 220 и 254 нм.

Пример 6

(S)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид

Изомер 2 из реакции в примере 2 собирали и выпаривали in vacuo. Остаток повторно очищали с помощью C18-флэш-хроматографии с применением градиента от 10 до 60% MeOH в воде (0,1% FA). Очищенные фракции выпаривали in vacuo. Остаток повторно очищали с помощью препаративной SFC на колонке ChiralCel OD-H (20×250 мм) с применением 40% EtOH в CO₂ и при расходе 40 мл/мин. Изомеры

выявляли с применением длины волны 220 нм. Изомер 2 собирали с получением (S)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида (40 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,41 (d, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,49-2,87 (m, 8H), 3,15 (s, 3H), 3,39 (q, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,28-7,38 (m, 1H), 7,53-7,63 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,51-8,61 (m, 1H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ -125,65. масса/заряд (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+=566$.

Пример 7. (R)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамид

Стадия 1.

Растворяли (R)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты дигидрохлорид, промежуточное соединение 26 (113,0 мг, 0,42 ммоль) и ди-(1H-имидазол-1-ил)метанол (127 мг, 0,78 ммоль) в DMF (3 мл) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли 3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-амин, промежуточное соединение 20 (90,0 мг, 0,17 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, ее разбавляли с помощью EtOAc (10,0 мл) и выливали в насыщ. Na_2CO_3 (30 мл). Фазы встряхивали, разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические экстракты фильтровали через разделитель фаз и выпаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на колонке Waters Sunfire C18 ODB (5 мкм, 19×150 мм) с применением градиента от 5 до 95% ацетонитрила в 0,1 М HCO_2H (водн.), pH 3. Фракции, содержащие продукт, собирали и лиофилизировали с получением (R)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамида (125 мг, 104% (присутствовала вода)) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -0,07 (s, 9H), 0,85-0,92 (m, 2H), 0,98 (d, 6H), 1,24 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,20-2,33 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,64 (d, 2H), 2,72-2,82 (m, 2H), 3,10 (q, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,45-3,57 (m, 2H), 5,68 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 8,16-8,22 (m, 2H), 8,28 (t, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

масса/заряд (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+=724$.

Стадия 2.

Растворяли (R)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамид (97,0 мг, 0,13 ммоль) в DCM (1,3 мл) и добавляли TFA (0,25 мл, 3,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и выливали в насыщ. NaHCO_3 (10 мл). Фазы встряхивали, разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл). Органические экстракты объединяли, фильтровали через разделитель фаз и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью хиральной SFC на колонке Cellucoat (250×30 мм, 5 мкм) с применением смеси 35% EtOH/DEA 100:0,5 в CO_2 при 120 бар и расходе 140 мл/мин. Продукт, соответствующий пику, выявляли при 270 нм. Продукт собирали и выпаривали in vacuo. Остаток повторно очищали с помощью SFC на колонке Waters BEH (5 мкм, 30×250 мм) с применением подвижной фазы, представляющей собой 20 mM MeOH/ NH_3 в CO_2 . Фракции, содержащие продукт, собирали и лиофилизировали с получением (R)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамида, примера 7 (21 мг, 27%).

^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,98 (d, 6H), 1,28 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,21-2,35 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,62-2,69 (m, 2H), 2,71-2,81 (m, 2H), 3,19 (q, 1H), 3,25 (s, 3H), 6,98 (t, 1H), 7,35-7,44 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,25-8,35 (m, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 11,39 (s, 1H). масса/заряд (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+=594$.

Пример 8. (R)-N-(3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамид

Растворяли (R)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты дигидрохлорид, промежуточное соединение 26 (199 мг, 0,73 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазол (91 мг, 0,56 ммоль) в DMF (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли 3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амин, промежуточное соединение 18 (202 мг, 0,49 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 3 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. Добавляли DCM (25 мл) и органическую фазу промывали с помощью 8% NaHCO_3 (3×25 мл), высушивали с применением разделителя фаз и выпаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (10 мкм, 250×50 мм) с применением градиента от 25 до 65% ацетонитрила в буфере $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/\text{NH}_3$ 95/5/0,2 в течение 20 мин при расходе 100 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 229 нм. Продукт собирали и лиофилизировали с получением (R)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамида, примера 8 (188 мг, 65%, de

99,4%), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,98 (d, 6H), 1,28 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,2-2,34 (m, 2H), 2,65 (d, 2H), 2,7-2,81 (m, 2H), 3,19 (q, 1H), 3,27-3,34 (m, 3H), 7,03 (t, 1H), 7,38-7,5 (m, 2H), 7,58-7,66 (m, 1H), 8,14-8,25 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 11,60 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=598,3.

Пример 9. (R)-2-((3S,5S)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамид, изомер 1

Стадия 1.

Растворяли 3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-амин, промежуточное соединение 20 (225 мг, 0,42 ммоль), 2-((3S,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пропаноат лития, промежуточное соединение 55 (143 мг, 0,50 ммоль), и пиридин (0,088 мл, 1,04 ммоль) в DCM (5,0 мл) и полученную реакционную смесь охлаждали до 0°C. В охлажденную реакционную смесь добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксид, ТЗР (0,371 мл, 1,25 ммоль), и обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой, разбавляли с помощью DCM (5 мл), выливали в 10% Na₂CO₃ (30 мл), встряхивали, фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Объединенные органические экстракты фильтровали через разделитель фаз и выпаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (10 мкм, 250×50 мм) с применением градиента от 45 до 95% ацетонитрила в буфере H₂O/ACN/NH₃ 95/5/0,2 в течение 20 мин при расходе 100 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 270 нм. Фракции, содержащие продукт, собирали и лиофилизировали с получением (2S,6S)-трет-бутил-4-(1-((3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (256 мг, 76%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ -0,08 (d, 9H), 0,78-0,97 (m, 2H), 1,18-1,31 (m, 9H), 1,39 (s, 9H), 2,32-2,47 (m, 5H), 2,61-2,78 (m, 2H), 3,18-3,36 (m, 4H), 3,42-3,57 (m, 2H), 3,77-3,89 (m, 2H), 5,70 (d, 1H), 5,75-5,86 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,27-7,45 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 8,14-8,23 (m, 2H), 8,27 (t, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,53 (d, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=810.

Стадия 2.

К (2S,6S)-трет-бутил-4-(1-((3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилату (179,8 мг, 0,22 ммоль), растворенному в DCM (2,0 мл), добавляли TFA (0,5 мл, 6,73 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 96 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, гасили путем добавления воды, выливали в насыщ. NaHCO₃ (10 мл), встряхивали, фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты фильтровали через разделитель фаз и концентрировали in vacuo. Изомеры разделяли с помощью хиральной SFC на колонке Chiralpak IB (250×30 мм, 5 мкм) с применением смеси 30% EtOH/DEA 100:0,5 в CO₂ при 120 бар и расходе 150 мл/мин. Изомер 1 собирали и выпаривали in vacuo с получением (R)-2-((3S,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамид, изомера 1, примера 9 (50 мг, 41%, ee 97%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 1,22-1,33 (m, 6H), 1,39 (d, 3H), 2,19-2,36 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,69-2,8 (m, 2H), 3,14 - 3,28 (m, 4H), 3,29-3,41 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,20-7,31 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,99 (t, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,45 (s, 1H). Одного способного к обмену протона не наблюдали.

Пример 10.

(S)-2-((3S,5S)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамид

Изомер 2 из синтеза в примере 9 на стадии 2 собирали и выпаривали in vacuo с получением (S)-2-((3S,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамид, примера 10 (48 мг, 36%, ee 90%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 1,24-1,32 (m, 6H), 1,35 (d, 3H), 2,33-2,47 (m, 5H), 2,61-2,78 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,33-3,44 (m, 3H), 6,79 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,2-7,31 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,99 (t, 1H), 9,87 (s, 1H), 11,45 (s, 1H). Одного способного к обмену протона не наблюдали.

Пример 11. (R)-2-((3S,5S)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамид, изомер 1

Стадия 1.

Растворяли 3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амин, промежуточное соединение 18 (318 мг, 0,77 ммоль), 2-((3S,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пропаноат лития, промежуточное соединение 55 (235 мг, 0,80 ммоль), и DIPEA (0,535 мл, 3,06 ммоль) в DMF (2 мл) и добавляли 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат(V) (306 мг, 0,80 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в

течение 1,5 ч и затем охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл) и 5% Na₂CO₃ (водн.) (25 мл), встряхивали и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2×25 мл). Объединенные органические фазы высушивали с помощью Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Соединение очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (10 мкм, 250×50 мм) с применением градиента от 45 до 85% ацетонитрила в буфере H₂O/ACN/NH₃ 95/5/0,2 в течение 20 мин при расходе 100 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 230 нм. Продукт собирали и лиофилизировали. Диастереоизомеры разделяли с применением хиральной SFC на колонке CelluCoat (250×20 мм, 5 мкм) с применением смеси 35% EtOH/DEA 100:0,5 в CO₂ в качестве элюента при 120 бар и расходе 70 мл/мин. Диастереоизомеры выявляли при 300 нм. Первое элюированное соединение собирали и выпаривали *in vacuo* в виде изомера 1. Остаток растворяли в смеси ацетонитрил/вода и лиофилизировали с получением (2S,6S)-трет-бутил-4-(1-((3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата, изомера 1 (62,0 мг, 25,3%, de 99,9%), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,19-1,34 (m, 9H), 1,39 (s, 9H), 2,40 (dd, 2H), 2,75 (dd, 2H), 3,26-3,37 (m, 4H), 3,75-3,87 (m, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,39-7,51 (m, 2H), 7,62 (t, 1H), 8,14-8,25 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=684,3.

Стадия 2.

Растворяли трет-бутил-(2S,6S)-4-(1-((3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (62 мг, 0,09 ммоль) в DCM (4 мл) и добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем выпаривали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM (25 мл), 8% NaHCO₃ (водн.) (25 мл), встряхивали и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (25 мл). Объединенные органические фазы высушивали с применением разделителя фаз и выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью SFC на колонке Waters BEH 2-EP (5 мкм, 30×250 мм) с применением 20 mM смеси MeOH/NH₃ в качестве элюента. Продукт собирали и выпаривали *in vacuo* с получением (R)-2-((3S,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамида, примера 11 (32,7 мг, 61,8%).

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 1,06 (d, 6H), 1,26 (d, 3H), 2,12-2,21 (m, 2H), 2,61 (dd, 2H), 3,06-3,14 (m, 2H), 3,20 (q, 1H), 3,30 (s, 3H), 7,03 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 8,16-8,24 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 11,63 (bs, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=584,2.

Пример 12. (S)-2-((3S,5S)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамида, изомер 2

Стадия 1.

Второе элюированное соединение из реакции в примере 11 на стадии 1 собирали и выпаривали *in vacuo*. Остаток растворяли в смеси ацетонитрил/вода, при этом выделялось белое твердое вещество. Твердое вещество фильтровали, промывали смесью ацетонитрил/вода и высушивали *in vacuo* с получением (2S,6S)-трет-бутил-4-(1-((3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата, изомера 2 (89 мг, 36,3%, de 99,3%), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,18-1,31 (m, 9H), 1,39 (s, 9H), 2,44 (dd, 2H), 2,69 (dd, 2H), 3,26-3,36 (m, 3H), 3,49 (q, 1H), 3,78-3,89 (m, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,38-7,51 (m, 2H), 7,62 (t, 1H), 8,15-8,24 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

Масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=684,2.

Стадия 2.

Растворяли трет-бутил-(2S,6S)-4-(1-((3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат, изомер 2 (89 мг, 0,13 ммоль), в DCM (4 мл) и добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем выпаривали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM (25 мл), 8% NaHCO₃ (водн.) (25 мл), встряхивали и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (25 мл). Объединенные органические фазы высушивали с применением разделителя фаз и выпаривали *in vacuo*. Остаток растворяли в DMSO и очищали с помощью SFC на колонке Waters BEH 2-EP (5 мкм, 30×250 мм) с применением 20 mM смеси MeOH/NH₃ в качестве элюента. Продукт собирали и выпаривали *in vacuo* с получением (S)-2-((3S,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамида, примера 12 (32,4 мг, 42,6%).

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 1,06 (d, 6H), 1,19 (d, 3H), 2,21 (dd, 2H), 2,52-2,59 (m, 2H), 3,08-3,17 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,37-3,5 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,58-7,67 (m, 1H), 8,13-8,23 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 11,67 (bs, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=584,2.

Пример 13. (S)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бутанамид

Добавляли DIPEA (2,54 мл, 14,58 ммоль) к 2-(4-метилпиперазин-1-ил)бутаноату лития, промежуточному соединению 65 (1,81 г, 9,72 ммоль), и 3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амину, промежуточному соединению 11 (2,00 г, 4,86 ммоль), в DCM (50 мл) при 15°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 10 мин., добавляли по каплям ТЗР (50% в EtOAc) (6,18 г, 9,72 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Затем растворитель концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью C18-флэш-хроматографии с применением градиента от 5 до 80% MeOH в воде (NH₄HCO₃). Очищенные фракции выпаривали до сухого состояния. Остаток повторно очищали с помощью препаративной HPLC на колонке SunFire Prep C18 OBD (5 мкм, 30×100 мм) с применением смесей воды (содержащей % NH₄HCO₃) в ацетонитриле с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали *in vacuo*. Энантиомеры разделяли с помощью препаративной хиральной SFC на колонке ChiralPak AD-H (50×250 мм, 5 мкм) с применением 50% IPA (0,1% DEA) в CO₂ и при расходе 150 мл/мин. Энантиомеры выявляли посредством УФ при 254 нм. Первый элюированный изомер собирали и выпаривали *in vacuo* с получением (S)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бутанамида, примера 13 (200 мг, 7%, ee 96,4%), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,05 (t, 3H), 1,77-1,99 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,45-2,90 (m, 8H), 3,11-3,23 (m, 4H), 7,02 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,52-7,62 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,06-8,15 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,51-8,61 (m, 1H). Способного к обмену протона не наблюдали. ¹⁹F ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ -125,77. масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=580.

Пример 14.

(R)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бутанамид

Второй элюированный изомер из синтеза в примере 13 собирали и выпаривали *in vacuo* с получением (R)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бутанамида, изомера 2, примера 14 (200 мг, 7%, ee 92,8%), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,05 (t, 3H), 1,77-1,99 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,45-2,95 (m, 8H), 3,11-3,23 (m, 4H), 7,02 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,52-7,62 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,06-8,15 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,51-8,61 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали. ¹⁹F ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ -125,72. масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=580.

Процедуру, описанную выше для примеров 13 и 14, повторяли с применением указанных промежуточных соединений с получением примеров 15-18, описанных в табл. 18 ниже.

Таблица 18

Пример	Промежуточные соединения	¹ H ЯМР δ (300 МГц, CD ₃ OD)	¹⁹ F ЯМР δ (400 МГц, CD ₃ OD)	Масса/заряд (ES+), [M+H] ⁺	Выход, % (% ee)
15^{a,b} (S)-N-(3-(2-(2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид, изомер 1	11, 48	2,31 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,52 - 2,71 (m, 4H), 2,72 - 2,95 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,49 (t, 1H), 3,75 - 3,95 (m, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,55 (t, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали	-125,78	596	11 (99,9)
16^{a,b} (R)-N-(3-(2-(2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид, изомер 2	11, 48	2,31 (d, 3H), 2,44 (d, 3H), 2,49 - 2,72 (m, 4H), 2,73 - 2,98 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,49 (t, 1H), 3,77 - 3,97 (m, 2H), 6,97 - 7,07 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 1H), 7,52 - 7,65 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,56 (t, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали	-125,63	596	11 (93,6)
17^{c,d} (R)-N-(3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метил-1,4-дизепан-1-ил)бутанамид, изомер 1	18, 58	1,08 (t, 3H), 1,74 - 2,05 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,75 - 2,90 (m, 4H), 2,92 - 3,12 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,26 - 3,42 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,36 - 7,48 (m, 1H), 7,60 - 7,71 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,25 - 8,36 (m, 2H), 8,37 - 8,49 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали	(376 МГц, DMSO-d ₆) -120,50, -147,72	598	2 (99,9)
18^{c,d} (S)-N-(3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метил-1,4-дизепан-1-ил)бутанамид, изомер 2	18, 58	1,08 (t, 3H), 1,74 - 2,05 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,75 - 2,90 (m, 4H), 2,92 - 3,14 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,26 - 3,42 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,60 - 7,73 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,25 - 8,36 (m, 2H), 8,37 - 8,49 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали	(376 МГц, DMSO-d ₆) -120,49, -147,72	598	2 (98,5)

^a Очистку с помощью HPLC с обращенной фазой не применяли.

^b Изомеры разделяли с помощью хиральной SFC на колонке ChiralPak AS-H (50×250 мм, 5 мкм) с применением 50% MeOH (0,1% DEA) в CO₂ в качестве подвижной фазы и при расходе 150 мл/мин. Необходимый изомер собирали и выпаривали in vacuo.

^c Применяли DMF в качестве растворителя.

^d Соединение очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge Prep C18 OBD (5 мкм, 19×150 мм), с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) в ацетонитриле с

уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали *in vacuo*.

^c Изомеры разделяли с помощью препаративной хиральной SFC на колонке ChiralPak AD-H (20×250 мм, 5 мкм) с применением 45% IPA (0,1% DEA) в CO₂ и при расходе 40 мл/мин. Изомеры выявляли посредством УФ при 220 нм. Необходимый изомер собирали и выпаривали *in vacuo*.

Пример 19. (S)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бутанамид

Добавляли 3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амин, промежуточное соединение 11 (300 мг, 0,73 ммоль), к 2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бутаноату лития, промежуточному соединению 49 (313 мг, 1,46 ммоль), циклическому ангидриду 1-пропанфосфоновой кислоты, ТЗР (50% в EtOAc) (928 мг, 1,46 ммоль), и DIPEA (1,019 мл, 5,83 ммоль) в DCM (1 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл), промывали с помощью насыщ. NaHCO₃ (2×100 мл), соевым раствором (2×100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением смеси DCM/MeOH 10:1. Фракции, содержащие продукт, выпаривали *in vacuo*. Диастереоизомеры разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC на колонке ChiralPak-AD-H-SL001 (20×250 мм) с применением 50% IPA в гексане (0,1% DEA) в качестве подвижной фазы и при расходе 15 мл/мин. Диастереоизомеры выявляли с применением УФ при 254 и 220 нм. Первый элюированный изомер собирали и выпаривали *in vacuo* с получением (S)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бутанамида, примера 19 (30 мг, 24%, ee 99,9%), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,07 (t, 3H), 1,17 (d, 6H), 1,75-1,98 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,52-2,70 (m, 2H), 2,89 (dd, 2H), 2,93-3,10 (m, 2H), 3,11-3,25 (m, 4H), 7,03 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,54-7,64 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,52-8,62 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,25. Масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=608.

Пример 20. (R)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бутанамид

Второй элюированный изомер из синтеза в примере 19 собирали и выпаривали *in vacuo* с получением (R)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бутанамида, изомера 2, примера 20 (5 мг, 4%, ee 90%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,09 (t, 3H), 1,25-1,45 (m, 6H), 1,70-1,98 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,98-3,13 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,15-3,60 (m, 5H), 7,03 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,53-7,65 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,50-8,65 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,11. Масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=608.

Процедуру, описанную выше для примера 19 и примера 20, повторяли с применением указанных промежуточных соединений с получением примеров 21-23, описанных в табл. 19 ниже.

Таблица 19

Пример	Промежуточные соединения	¹ H ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d ₆)	¹⁹ F ЯМР δ (376 МГц, DMSO-d ₆)	Масса/заряд (ES+), [M+H] ⁺	Выход, % (% ee)
21^{a,b} (S)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамид, изомер 1	11, 50	0,96 (d, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,45 - 2,60 (m, 2H), 2,61 - 2,85 (m, 4H), 3,20 - 3,38 (m, 6H), 3,52 (t, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,35 - 7,50 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,24 - 8,38 (m, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,33 (d, 1H).	-121,20	624	12 (99,9)
22^{a,b} (R)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамид, изомер 2	11, 50	0,96 (d, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,28 - 2,43 (m, 5H), 2,65 - 2,83 (m, 4H), 3,23 - 3,37 (m, 6H), 3,44 (t, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,79 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,25 - 8,35 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 11,29 (s, 1H).	-121,20	624	6 (96,6)
23^c (S)-N-(3-(5-фтор-2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бутанамид	18, 49	(300 МГц) 0,84 - 1,05 (m, 9H), 1,57 - 1,85 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,29 - 2,47 (m, 2H), 2,57 - 2,80 (m, 4H), 3,14 (t, 1H), 3,25 - 3,40 (m, 3H), 7,03 (t, 1H), 7,40 - 7,68 (m, 3H), 8,10 - 8,35 (m, 3H), 8,44 (d, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 11,52 (s, 1H).	(282 МГц) - 147,70, -120,51	612	27

^a Остаток повторно очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge Prep C18 OBD (5 мкм, 19×150 мм) с элюированием с помощью градиента от 30 до 55% ацетонитрила в воде (0,05% NH₃H₂O) и при расходе 30 мл/мин. Соединение выявляли при значениях длины волны 220 и 254 нм. Фракции, содержащие необходимое соединение, собирали и выпаривали in vacuo.

^b Изомеры разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC на колонке Phenomenex Lux 5 мк Cellulose-4, заполненной посредством AXIA (250×21,2 мм, 5 мкм), с применением смеси гексан (0,1% DEA)/EtOH/MeOH 50:35:15 и при расходе 20 мл/мин. Необходимый изомер собирали и выпаривали in vacuo.

^c Очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge Prep C18 OBD (5 мкм, 19×150 мм), с применением смесей воды (содержащей 0,1% NH₄HCO₃) в ацетонитриле с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали in vacuo.

Пример 24. (R)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(пиперазин-1-ил)пропанамид

Стадия 1.

Добавляли DIPEA (0,637 мл, 3,65 ммоль) к 3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амину, промежуточному соединению 11 (500 мг, 1,22 ммоль), 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пропанолу лития, промежуточному соединению 66 (628 мг, 2,43 ммоль), EDC (349 мг, 1,82 ммоль) и НОВТ (279 мг, 1,82 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Реакционную смесь выливали в воду (75 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением смеси DCM/MeOH 8:1 с получением трет-бутил-4-(1-((3-

(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (440 мг, 55,6%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=652.

Стадия 2.

Добавляли по каплям TFA (0,050 мл, 0,64 ммоль) к трет-бутил-4-(1-((3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилату (420 мг, 0,64 ммоль) в DCM (20 мл) при 20°C. Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью DCM (50 мл), промывали с помощью NaHCO₃ (2×50 мл) и органические вещества выпаривали *in vacuo*. Энантиомеры разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC на колонке Phenomenex Lux 5 мк Cellulose-4, заполненной посредством AXIA (250×21,2 мм, 5 мкм), с применением 100% MeOH (0,1% DEA) в качестве элюента и при расходе 20 мл/мин. Изомеры выявляли при значениях длины волны 254 и 220 нм. Первый элюированный изомер собирали и выпаривали *in vacuo* с получением (R)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(пиперазин-1-ил)пропан-амида, изомера 1, примера 24 (53 мг, 27%, ee 99,9%), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,26 (d, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,45-2,65 (m, 4H), 2,73-2,85 (m, 4H), 3,22-3,40 (m, 4H), 6,98 (t, 1H), 7,35-7,50 (m, 2H), 7,50-7,62 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,25-8,37 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 11,48 (bs, 1H). Одного способного к обмену протона не наблюдали.

¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) -121,21. масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=552.

Пример 25. (S)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(пиперазин-1-ил)пропанамид

Второй элюированный изомер из реакции в примере 24 на стадии 2 собирали и выпаривали *in vacuo* с получением (S)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(пиперазин-1-ил)пропанамид, примера 25 (47 мг, 24%, ee 92,6%), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,25 (d, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,43-2,65 (m, 4H), 2,68-2,85 (m, 4H), 3,22-3,40 (m, 4H), 6,97 (t, 1H), 7,35-7,50 (m, 2H), 7,50-7,62 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,25-8,37 (m, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 11,43 (bs, 1H). Одного способного к обмену протона не наблюдали.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) -121,20. масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=552.

Пример 26. (R)-2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамид

Стадия 1.

Добавляли одной порцией DIPEA (1,02 мл, 5,83 ммоль) к 2-((3R,5R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)бутаноату лития, промежуточному соединению 56 (438 мг, 1,46 ммоль) и 3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амину, промежуточному соединению 11 (300 мг, 0,73 ммоль), в DCM (5 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Добавляли по каплям циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты, ТЗР (928 мг, 1,46 ммоль), при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением смеси MeOH/DCM 1:10 с получением (2R,6R)-трет-бутил-4-(1-((3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)амино)-1-оксобутан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 39,5%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,03-1,11 (m, 3H), 1,18-1,52 (m, 15H), 1,81-1,92 (m, 2H), 2,35-2,80 (m, 5H), 2,82-2,93 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,75-3,99 (m, 2H), 4,08-4,21 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,52-7,61 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,51-8,61 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали. Смесь диастереоизомеров.

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=694.

Стадия 2.

Добавляли TFA (5 мл, 64,90 ммоль) к (2R,6R)-трет-бутил-4-(1-((3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)амино)-1-оксобутан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилату (370 мг, 0,53 ммоль) в DCM (20 мл) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой на колонке XBridge Prep C18 OBD (5 мкм, 19×150 мм) с применением градиента от 30 до 50% ацетонитрила в воде (0,03% NH₃·H₂O) в течение 7 мин при расходе 30 мл/мин. Соединения выявляли с применением значений длины волны 220 и 254 нм. Диастереоизомеры разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC на колонке Chiral-Pak-AD-H-SL001 (20×250 мм) с применением 50% EtOH в гексане (0,1% DEA) в течение 85 мин. и при расходе 15 мл/мин. Соединения выявляли с применением значений длины волны 220 и 254 нм. Первое элюированное соединение собирали и выпаривали *in vacuo* с получением R-2-((3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамид, примера 26 (78 мг, 28%, ee 99,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,09 (t, 3H), 1,41 (d, 6H), 1,80-2,00 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,77 (dd, 2H), 3,07 (dd, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,28-3,40 (m, 1H), 3,55-3,72 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,53-7,62 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,05-8,13 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,40-8,49 (m, 2H), 8,50-8,60 (m, 1H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -125,59. масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=594.

Пример 27. (S)-2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамид

Второе элюированное соединение из реакции в примере 26 на стадии 2 собирали и выпаривали in vacuo с получением (S)-2-((3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамида, примера 27 (30,0 мг, 13%, ee 99,9%), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,07 (t, 3H), 1,22 (d, 6H), 1,80-1,93 (m, 2H), 2,40-2,58 (m, 5H), 2,81 (dd, 2H), 3,07-3,18 (m, 4H), 3,19-3,29 (m, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,53-7,63 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,05-8,15 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,52-8,62 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали. масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=594.

Процедуру, описанную выше для примеров 26 и 27, повторяли с применением указанных промежуточных соединений с получением примеров 28-33, описанных в табл. 20 ниже.

Таблица 20

Пример	Промежуточные соединения	¹ H ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d ₆)	¹⁹ F ЯМР δ (282 МГц, DMSO-d ₆)	Масса/заряд (ES ⁺), [M+H] ⁺	Выход, % (% ee)
28 ^{a,b} (S)-2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-	11, 57	1,05 (d, 6H), 2,20 - 2,33 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,65 - 2,78 (m, 2H), 3,00 - 3,20 (m, 2H), 3,21 - 3,50 (m,	-121,19	610	6 (99,9)

(метилсульфонил)фениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метоксипропанамид, изомер 1		7H), 3,57 - 3,70 (m, 1H), 3,72 - 3,86 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,33 - 7,60 (m, 3H), 8,07 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,22 - 8,37 (m, 2H), 9,19 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 11,31 (s, 1H). одного способного к обмену протона не наблюдали.			
29^{a,b} (R)-2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метоксипропанамид, изомер 2	11, 57	1,04 (d, 6H), 2,32 - 2,45 (m, 5H), 2,58 - 2,71 (m, 2H), 3,00 - 3,20 (m, 2H), 3,21 - 3,45 (m, 6H), 3,52 (t, 1H), 3,62 - 3,74 (m, 1H), 3,75 - 3,88 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,33 - 7,49 (m, 2H), 7,50 - 7,51 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,22 - 8,38 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,35 (s, 1H). одного способного к обмену протона не наблюдали.	-121,19	610	6 (99,9)
30^{a,c,d} (S)-2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-	18, 56	(300 МГц, CD ₃ OD) 1,06 (t, 3H), 1,20 (d, 6H), 1,76 - 1,95 (m, 2H), 2,33 - 2,55 (m, 2H), 2,79 (dd, 2H), 3,05 - 3,45 (m, 6H), 7,07 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,63	(CD ₃ OD) -148,96, -124,64	598	6 (99,9)

ил)бутанамид, изомер 1		- 7,75 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,25 - 8,38 (m, 2H), 8,39 - 8,50 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали			
31^{a,c,d} (R)-2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамид, изомер 2	18, 56	(300 МГц, CD ₃ OD) 1,07 (t, 3H), 1,21 (d, 6H), 1,73 - 1,98 (m, 2H), 2,45 (dd, 2H), 2,79 (dd, 2H), 3,13 - 3,40 (m, 6H), 7,07 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,35 - 7,48 (m, 1H), 7,58 - 7,72 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,23 - 8,37 (m, 2H), 8,38 - 8,50 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали	-147,73, -120,51	598	24 (99,8)
32^{a,b,e} (S)-2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метоксипропанамид, изомер 1	18, 57	(300 МГц, CD ₃ OD) 1,29 (d, 6H), 2,53 (dd, 2H), 2,96 (dd, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,28 - 3,55 (m, 6H), 3,81 (dd, 1H), 3,91 (dd, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,58 - 7,75 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,14 - 8,50 (m, 2H). Способных к обмену протонов не наблюдали	(376 МГц) -147,73, -120,49	614	12 (99,9)
33^{a,b,e} (R)-2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метоксипропанамид, изомер 2	18, 57	(300 МГц, CD ₃ OD) 1,39 (d, 6H), 2,86 (dd, 2H), 3,04 (dd, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,55 - 3,78 (m, 3H), 3,80 - 4,05 (m, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,60 - 7,75 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,25 - 8,52 (m, 3H). Способных к обмену протонов не наблюдали	(376 МГц) -147,74, -120,53	614	13 (99,9)

^a Реакционную смесь со стадии 1 разбавляли с помощью EtOAc или DCM (300 мл), промывали водой (150 мл) и соевым раствором (125 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением смеси DCM/MeOH 20:1 или 30:1.

^b Изомеры разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC на колонке Phenomenex Lux 5 мк Cellulose-4, заполненной посредством AXIA (250×21,2 мм, 5 мкм), с применением смеси гексан:EtOH:MeOH 50:35:15 в качестве подвижной фазы и при расходе 20 мл/мин. Соединения выявляли с применением значений длины волны 254 и 220 нм. Необходимый изомер собирали и выпаривали in vacuo.

^c Стадия 2. Очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge Shield RP18 OBD (5 мкм, 19×150 мм) с применением от 15 до 45% ацетонитрила в воде (10 ммоль/л NH₄HCO₃) в качестве подвижной фазы и при расходе 25 мл/мин. Соединения выявляли с применением значений длины волны 254 и 220 нм. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали in vacuo.

^d Изомеры разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC на колонке (R,R)-WHELK-O1-Kromasil (50×250 мм, 5 мкм) с применением 100% MeOH (0,1% DEA) в качестве подвижной фазы и при расходе 20 мл/мин. в течение 21 мин. Изомеры выявляли с помощью значений длины волны 254 и 220 нм. Необходимый изомер собирали и выпаривали *in vacuo*.

^e Стадия 2. Очистка с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge Prep C18 OBD (5 мкм, 19×150 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,05% муравьиной кислоты) в ацетонитриле с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали *in vacuo*.

Пример 34. (S)-N-(3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид

Растворяли 3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноат лития, промежуточное соединение 48 (430 мг, 2,06 ммоль), 2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиримидин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат(V) (785 мг, 2,06 ммоль) и DIPEA (1,068 мл, 6,11 ммоль) в DMF (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и затем добавляли 3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-амин, промежуточное соединение 18 (635 мг, 1,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли с помощью DCM (75 мл) и 5% Na₂CO₃ (водн.) (50 мл), встряхивали и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические фазы высушивали с применением разделителя фаз, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Соединение очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (10 мкм, 250×50 мм) с применением градиента от 15 до 65% ацетонитрила в буфере H₂O/ACN/NH₃ 95/5/0,2 в течение 20 мин при расходе 100 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 220 нм. Продукты, соответствующие пикам, собирали и лиофилизировали. Затем полученное кристаллизовали из ацетонитрила и твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью минимального количества ацетонитрила и высушивали *in vacuo*. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC на колонке CelluCoat (250×30 мм, 5 мкм) с применением смеси 25% IPA/DEA 100:0,5 в CO₂ при 150 бар при расходе 140 мл/мин. Энантиомеры выявляли посредством УФ при 270 нм. Первый элюированный энантиомер собирали и лиофилизировали с получением N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид, примера 34 (213 мг, 23%, ee 99,9%), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,14 (s, 3H), 2,24-2,44 (m, 4H), 2,56-2,67 (m, 2H), 2,68-2,8 (m, 2H), 3,24-3,35 (m, 6H), 3,50 (t, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,79 (dd, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,41-7,55 (m, 2H), 7,62 (t, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,22-8,32 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 11,47 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=600,2.

Пример 35. (R)-N-(3-(5-Фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид

Второй элюированный энантиомер из примера 34 собирали и лиофилизировали. Остаток перекристаллизовывали путем перемешивания суспензии в смеси EtOH/вода (3:1) (5 мл), нагревали до 70°C с применением масляной бани и добавляли затравку. Затем температуру масляной бани устанавливали на 23°C и обеспечивали медленное охлаждение суспензии до комнатной температуры. Перемешивание продолжали в течение 5 дней с получением взвеси молочного цвета, содержащей короткие игловидные кристаллы с примешанными длинными игловидными кристаллами. Суспензию нагревали до 70°C при перемешивании, затем нагревание и перемешивание останавливали и обеспечивали медленное охлаждение смеси до комнатной температуры (2×). Оставались только тонкие длинные игловидные кристаллы. Обеспечивали отстаивание суспензии в течение более недели без перемешивания. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали *in vacuo* при 40°C с получением (R)-N-(3-(5-фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид, примера 35 (186 мг, 20%, ee 99,4%), в виде белых игловидных кристаллов.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,14 (s, 3H), 2,23-2,45 (m, 4H), 2,57-2,67 (m, 2H), 2,69-2,78 (m, 2H), 3,26-3,34 (m, 6H), 3,50 (t, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,79 (dd, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,4-7,55 (m, 2H), 7,62 (t, 1H), 8,13-8,33 (m, 3H), 8,44 (d, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 11,48 (s, 1H). ¹⁹F ЯМР (470 МГц, DMSO-*d*₆) δ -120,52, -147,75. масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=600,5.

Образец примера 35 устанавливали на подложке из монокристалла кремния (SSC) и регистрировали порошковую рентгеновскую дифракцию с помощью Theta-Theta PANalytical X'Pert PRO (длина волны рентгеновского излучения 1,5418 Å, излучение Cu с никелевым фильтром, напряжение 45 кВ, эмиссия нити накала 40 мА). Использовали автоматические переменные щели расходимости и антирассеивающие щели, и образцы вращали во время измерения. Образцы сканировали в диапазоне значений угла 2-тета 2-50° с использованием ширины шага 0,013° и времени измерения на шаг 233 с с применением детектора PIXCEL (рабочая длина при значении угла 2-тета 3,35°). Положения характеристических пиков перечислены в табл. 21 ниже (определенные с помощью XRPD) и показаны на фиг. 1.

Таблица 21. Пять наиболее характеристических пиков примера 35

² θ-тета
7,6
12,7
14,8
19,3
25,5

Специалисту в данной области техники будет понятно, что представленные в данном документе данные дифрактограмм не следует понимать как абсолютные, и любая кристаллическая форма, которая предусматривает получение порошковой рентгеновской дифрактограммы, фактически идентичной раскрываемой в данном документе, находится в пределах объема настоящего изобретения (для дополнительной информации см. Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996).

Пример 36. (S)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)бутанамид

Добавляли НАТУ ((1-[бис(диметиламино)метилден]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат) (832 мг, 2,19 ммоль) к 3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-амину, промежуточному соединению 11 (300 мг, 0,73 ммоль), 2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)бутаноату лития, промежуточному соединению 58 (511 мг, 2,55 ммоль), и DIPEA (1,273 мл, 7,29 ммоль) в DMF (1 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой на колонке XBridge Prep C18 OBD (5 мкм, 19×150 мм) с применением градиента от 30 до 55% ацетонитрила в воде (0,03% NH₃H₂O) в качестве элюента и при расходе 30 мл/мин. Соединение выявляли с применением значений длины волны 220 и 254 нм. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC на колонке (R,R)WHELK-01 5/100 Kromasil (250×21,1 мм) с применением смеси 50% MeOH/ацетонитрил 1:1 (0,1% DEA) в CO₂ и при расходе 50 мл/мин. Соединения выявляли с применением длины волны 220 нм. Первый элюированный изомер собирали и выпаривали in vacuo с получением (S)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)бутанамида, примера 36 (40 мг, 6%, ee 99,9%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,08 (t, 3H), 1,72-2,02 (m, 4H), 2,38-2,50 (m, 6H), 2,70-2,85 (m, 4H), 2,88-3,10 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 3,27-3,40 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,52-7,65 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,08, (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,52-8,63 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали.

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -125,64. Масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=594.

Пример 37. (R)-N-(3-(2-((2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)бутанамид

Второй элюированный изомер из синтеза в примере 36 собирали и выпаривали in vacuo с получением (R)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)бутанамида, (40 мг, 6%, ee 99,9%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,07 (t, 3H), 1,73-2,03 (m, 4H), 2,39-2,49 (m, 6H), 2,68-2,83 (m, 4H), 2,88-3,09 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 3,27-3,40 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,52-7,62 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,08, (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,50-8,63 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -125,70.

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=594.

Процедуру, описанную выше для примеров 36 и 37, повторяли с применением указанных промежуточных соединений с получением примеров 38-45, описанных в табл. 22 ниже.

Таблица 22

Пример	Промежуточные соединения	¹ H ЯМР δ (400 МГц, CD ₃ OD)	¹⁹ F ЯМР δ (376 МГц, CD ₃ OD)	Масса/заряд (ES ⁺), [M+H] ⁺	Выход, % (% ee)
38^{a,c,d} (R)-N-(3-(5-Фтор-2- (2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бутанамид, изомер 1	18, 65	(300 МГц, DMSO-d ₆) 0,94 (t, 3H), 1,60 - 1,85 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,22 - 2,45 (m, 4H), 2,47 - 2,75 (m, 4H), 3,10 - 3,50 (m, 4H), 7,02 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,53 - 7,68 (m, 2H), 8,12 - 8,35 (m, 3H), 8,43 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 11,65 (bs, 1H).	(282 МГц, DMSO-d ₆) -147,72, -120,51	584	27 (99,9)
39^{a,c,d} (S)-N-(3-(5-Фтор-2- (2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бутанамид, изомер 2	18, 65	(300 МГц, DMSO-d ₆) 0,94 (t, 3H), 1,60 - 1,87 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,22 - 2,45 (m, 4H), 2,47 - 2,75 (m, 4H), 3,16 (dd, 1H), 3,32(s, 3H), 7,03 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,51 - 7,68 (m, 2H), 8,10 - 8,35 (m, 3H), 8,43 (d, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,48 (bs, 1H).	(282 МГц, DMSO-d ₆) -147,72, -120,54	584	16 (99,8)
40^{a,c,e,d} (S)-N-(3-(5-Фтор-2- (2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамид, изомер 1	18, 50	(300 МГц) 1,15 (d, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,63 - 2,79 (m, 2H), 2,80 - 3,07 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,55 (t, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 7,00 - 7,17 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,60 - 7,73 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,23 - 8,38 (m, 2H), 8,39 - 8,48 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали	(282 МГц, DMSO-d ₆) -147,70, -120,51	628	16 (99,9)
41^{a,c,e,d} (R)-N-(3-(5-Фтор-2- (2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамид, изомер 2	18, 50	(300 МГц, DMSO-d ₆) 0,96 (d, 6H), 2,05 - 2,47 (m, 5H), 2,62 - 2,90 (m, 4H), 3,23 - 3,50 (m, 7H), 3,63 (dd, 1H), 3,77 (dd, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,40 - 7,55 (m, 2H), 7,56 - 7,70 (m, 1H), 8,12 - 8,34 (m, 3H), 8,44 (d, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,49 (s, 1H)	(282 МГц, DMSO-d ₆) -147,70, -120,50	628	17 (99,7)

42^{h,f} (R)-N-(3-(2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропанамид, изомер 1	11, 59	1,82 - 1,95 (m, 2H), 2,39 - 2,49 (m, 6H), 2,65 - 2,85 (m, 4H), 2,95 - 3,01 (m, 1H), 3,02 - 3,22 (m, 6H), 3,41 (s, 3H), 3,68 - 3,77 (m, 1H), 3,78 - 3,89 (m, 1H), 3,90 - 4,00 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,50 - 7,65 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,51 - 8,60 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали	-125,61	610	5
43^{h,f} (S)-N-(3-(2-(2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропанамид, изомер 2	11, 59	1,82 - 1,95 (m, 2H), 2,38 - 2,48 (m, 6H), 2,65 - 2,85 (m, 4H), 2,90 - 3,00 (m, 1H), 3,00 - 3,20 (m, 6H), 3,41 (s, 3H), 3,72 (t, 1H), 3,78 - 3,89 (m, 1H), 3,90 - 4,00 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,50 - 7,63 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,50 - 8,63 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали	-125,67	610	5

44^{a,c,g} (S)-N-(3-(5-Фтор-2- ((2-фтор-3- (метилсульфонил)фе- нил)амино)пиримид- ин-4-ил)-1H-индол- 7-ил)-3-метокси-2- (4-метил-1,4- диазепан-1- ил)пропанамид, изомер 1	18, 59	1,80 - 1,97 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,65 - 2,87 (m, 4H), 2,88 - 3,18 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,72 (t, 1H), 3,78 - 3,89 (m, 1H), 3,90 - 4,00 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,57 - 7,72 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,23 - 8,37 (m, 2H), 8,38 - 8,50 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали	-149,00, -124,62	614	14 (99,7)
45^{a,c,g} (R)-N-(3-(5-Фтор-2- ((2-фтор-3- (метилсульфонил)фе- нил)амино)пиримид- ин-4-ил)-1H-индол- 7-ил)-3-метокси-2- (4-метил-1,4- диазепан-1- ил)пропанамид, изомер 2	18, 59	1,80 - 1,97 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,65 - 2,85 (m, 4H), 2,88 - 3,18 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,72 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,36 - 7,50 (m, 1H), 7,59 - 7,71 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,23 - 8,37 (m, 2H), 8,38 - 8,50 (m, 1H). Способных к обмену протонов не наблюдали	-148,97, -124,66	614	14 (99,1)

^a Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением смеси петролейный эфир/EtOAc 10:1.

^b Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой на колонке Sunfire Prep C18 OBD (19×150 мм, 5 мкм) с применением градиента от 35 до 50% ацетонитрила в воде (0,03% NH₃H₂O) и при расходе 20 мл/мин.

^c Очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge Prep C18 OBD (5 мкм, 19×150 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,5% муравьиной кислоты) в ацетонитриле с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали in vacuo.

^d Изомеры разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC на колонке Phenomenex Lux 5 мк Cellulose-4, заполненной посредством AXIA (250×21,2 мм, 5 мкм), с применением 50% гексана (0,1% DEA) в смеси EtOH/MeOH 35:15 в качестве подвижной фазы и при расходе 20 мл/мин. Изомеры выявляли с применением значений длины волны 254 и 220 нм. Необходимый изомер собирали и выпаривали in vacuo.

^e Остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением смеси DCM/MeOH 10:1, 8:1 или 7:1.

^f Изомеры разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC на колонке ChiralPak IC (20×250 мм, 5 мкм) с применением 100% MeOH и при расходе 18 мл/мин. Соединения выявляли с применением значений длины волны 254 и 220 нм. Необходимый изомер собирали и выпаривали in vacuo.

^g Изомеры разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC на колонке ChiralPak IA (21,2×150 мм, 5 мкм) с применением 100% MeOH (модифицированный с помощью DEA) в качестве подвижной фазы. Необходимый изомер собирали и выпаривали in vacuo.

Пример 46. (R)-N-(3-(5-Фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропанамид

Растворяли 2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропановой кислоты дигидрохлорид, промежуточное соединение 47 (175 мг, 0,68 ммоль), и CDI (84 мг, 0,52 ммоль) в DMF (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли 3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амин, промежуточное соединение 18 (187 мг, 0,45 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 4 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной

смеси до комнатной температуры. Добавляли DCM (25 мл) и органическую фазу промывали с помощью 8% NaHCO_3 (3×25 мл), высушивали с применением разделителя фаз и выпаривали *in vacuo*. Соединение очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (10 мкм, 250×50 мм) с применением градиента от 25 до 70% ацетонитрила в буфере $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/\text{NH}_3$ 95/5/0,2 в течение 20 мин при расходе 100 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 228 нм. Продукт собирали и лиофилизировали. Энантиомеры разделяли с применением хиральной SFC на колонке CelluCoat (250×20 мм, 5 мкм) с применением смеси 40% IPA/DEA 100:0,5 в CO_2 в качестве элюента при 120 бар и расходе 140 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 270 нм. Первое элюированное соединение собирали и выпаривали *in vacuo*. Остаток повторно очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (10 мкм, 250×19 мм) с применением градиента от 25 до 70% ацетонитрила в буфере $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/\text{NH}_3$ 95/5/0,2 в течение 20 минут при расходе 19 мл/мин. Соединение выявляли посредством УФ при 228 нм. Фракции, содержащие продукт, собирали и лиофилизировали с получением (R)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропанамида, примера 46 (40 мг, 30%, ee 99,9%), в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 1,25 (d, 3H), 1,71-1,82 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,52-2,67 (m, 4H), 2,77-2,89 (m, 4H), 3,23-3,39 (m, 3H), 3,57 (q, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,37-7,51 (m, 2H), 7,62 (t, 1H), 8,13-8,24 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,61 (bs, 1H). ^{19}F ЯМР (470 МГц, DMSO-d_6) δ -120,55, -147,73. масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+=584,4$.

Пример 47. (S)-2-((R)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамида

Стадия 1.

Суспендировали 3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-амин, промежуточное соединение 20 (300 мг, 0,55 ммоль), и 2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)пропаноат лития, промежуточное соединение 69 (103 мг, 0,55 ммоль), в DCM (5 мл) и добавляли пиридин (0,134 мл, 1,66 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксид, ТЗР (0,989 мл, 1,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 1 ч. Добавляли другую порцию 2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)пропаноата лития, промежуточного соединения 53 (20 мг, 0,11 ммоль) и ТЗР (200 мкл, 0,34 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл) и гасили с помощью насыщ. NaHCO_3 (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенную органическую фазу высушивали с помощью MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-ил)пропанамида (377 мг, 96%).

масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+=710,5$.

Стадия 2.

Растворяли 2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-ил)пропанамида (335 мг, 0,47 ммоль) в DCM (3,5 мл), охлаждали на ледяной бане и добавляли TFA (1,083 мл, 14,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли DCM (5 мл) с последующим добавлением TFA (1 мл) и перемешивание продолжали в течение 5 ч. Затем реакционную смесь нагревали при 40°C в течение ночи. Добавляли DCM (25 мл) с последующим добавлением NaHCO_3 (10 мл) и MeOH (1 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенную органическую фазу высушивали с помощью MgSO_4 , фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Остаток повторно растворяли в DCM (25 мл), насыщ. NaHCO_3 (10 мл) и MeOH (1 мл), встряхивали и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенную органическую фазу высушивали с помощью MgSO_4 , фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (10 мкм, 250×19 мм) с применением градиента от 20 до 80% ацетонитрила в буфере $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/\text{NH}_3$ 95/5/0,2 в течение 20 мин при расходе 19 мл/мин.

Соединения собирали посредством УФ при 269 нм и выпаривали *in vacuo*. Диастереоизомеры разделяли с помощью хиральной SFC на колонке Chiralpak IB (30×250 мм, 5 мкм) с применением смеси 35% EtOH/TEA 100:0,5 в CO_2 в качестве подвижной фазы при 120 бар и расходе 80 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 260 нм. Первый элюированный изомер собирали и выпаривали *in vacuo* с получением (S)-2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамида, примера 47 (20 мг, 8%, de 99,9%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 1,03 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,86 (t, 1H), 2,07-2,23 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,54-2,63 (m, 2H), 2,68-2,78 (m, 1H), 2,79-2,91 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,69 (q, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,32-7,47 (m, 2H), 7,49-7,61 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,22-8,35 (m, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 11,38 (s, 1H). масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+=580,4$.

Пример 48. (R)-2-((R)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамид

Второй элюированный изомер из реакции в примере 47 на стадии 2 собирали и выпаривали *in vacuo* с получением (R)-2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамид (22 мг, 9%, de 99,2%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,11 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 2,02 (t, 1H), 2,11-2,23 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,44-2,49 (m, 1H), 2,54-2,66 (m, 3H), 2,66-2,78 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,76-3,89 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,23-8,36 (m, 2H), 9,16 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 11,37 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=580,4.

Пример 49. (R)-2-((R)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамид

Перемешивали (R)-2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты дигидрохлорид, промежуточное соединение 27 (573 мг, 2,21 ммоль), и CDI (275 мг, 1,70 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч (выделение газа). Добавляли 3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амин, промежуточное соединение 18 (816 мг, 1,47 ммоль), растворенный в DMF (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл) и 5% Na₂CO₃ (водн.) (25 мл), встряхивали и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2×25 мл). Объединенные органические фазы высушивали с применением разделителя фаз и концентрировали *in vacuo*. Остаток дважды очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (10 мкм, 250×50 мм) с применением градиента от 15 до 65% ацетонитрила в буфере H₂O/ACN/NH₃ 95/5/0,2 в течение 20 мин при расходе 100 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 235 нм. Продукт лиофилизировали с получением (R)-2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамид, примера 49 (234 мг, 32%), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,11 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 2,02 (t, 1H), 2,1-2,23 (m, 4H), 2,42-2,54 (m, 1H), 2,54-2,67 (m, 3H), 2,67-2,78 (m, 1H), 3,25-3,36 (m, 3H), 3,77-3,88 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,57-7,68 (m, 1H), 8,15-8,24 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 11,55 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=584,3.

Пример 50. (S)-2-((R)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамид

Суспендировали 3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амин, промежуточное соединение 11 (387 мг, 0,94 ммоль) и 2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)бутановой кислоты дигидрохлорид, промежуточное соединение 46 (300 мг, 1,10 ммоль), в безводном DCM (25 мл) и добавляли пиридин (0,3 мл, 3,71 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане и добавляли по каплям ТЗР (1,5 мл, 2,52 ммоль). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и перемешивали при 23°C в течение 30 мин. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенную органическую фазу фильтровали через разделитель фаз и выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC путем двух введений в колонку XBridge C18 (10 мкм, 250×50 мм) с применением градиента от 20 до 70% ацетонитрила в буфере H₂O/ACN/NH₃ 95/5/0,2 в течение 25 минут при расходе 100 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 269 нм. Первый элюированный изомер собирали и лиофилизировали с получением (S)-2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамид, примера 50 (205 мг, 37%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,97 (t, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,65-1,77 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,67-2,77 (m, 1H), 2,81-2,94 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,55 (t, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,5-7,58 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,24-8,34 (m, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 11,20 (s, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=594,4.

Пример 51. (R)-2-((R)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамид

Второй элюированный изомер из реакции в примере 50 собирали и лиофилизировали с получением (R)-2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамид, примера 51 (210 мг, 38%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,95 (t, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,57-1,69 (m, 1H), 1,72-1,86 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,09-2,23 (m, 4H), 2,38-2,58 (m, 6H), 2,72-2,81 (m, 1H), 2,81-2,91 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,44-3,53 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,51-7,6 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,24-8,36 (m, 2H), 9,16 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 11,32 (s, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=594,4.

Процедуру, описанную выше для примеров 50-51, повторяли с применением указанных промежуточных соединений с получением примеров 52-57, описанных в табл. 23 ниже.

Таблица 23

Пример	Промежуточные соединения	¹ H ЯМР δ (500 МГц, DMSO-d ₆)	¹⁹ F ЯМР δ (471 МГц, DMSO-d ₆)	Масса/заряд (ES+), [M+H] ⁺	Выход, %
52^a (S)-2-((R)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамид, изомер 1	18, 46	0,96 (t, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,65 - 1,77 (m, 2H), 1,78 - 1,87 (m, 1H), 1,9 - 2,01 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,55 - 2,66 (m, 2H), 2,66 - 2,77 (m, 1H), 2,82 - 2,95 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,55 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,42 - 7,53 (m, 2H), 7,58 - 7,67 (m, 1H), 8,14 - 8,22 (m, 1H), 8,22 - 8,31 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 11,40 (s, 1H).		598,4	19
53^a (R)-2-((R)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамид, изомер 2	18, 46	0,95 (t, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,57 - 1,69 (m, 1H), 1,72 - 1,85 (m, 1H), 2,00 - 2,09 (m, 1H), 2,09 - 2,24 (m, 4H), 2,39 - 2,58 (m, 3H), 2,72 - 2,81 (m, 1H), 2,81 - 2,91 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,45 - 3,54 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,57 - 7,68 (m, 1H), 8,13 - 8,25 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).		598,3	34
54^b (S)-2-((R)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-	11, 54	1,10 (d, 3H), 1,77 - 1,86 (m, 1H), 1,99 - 2,09 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 - 2,6 (m, 2H), 2,71 - 2,88 (m, 2H), 2,97 (t, 1H), 3,21 - 3,44 (m, 6H), 3,61 - 3,7 (m, 1H), 3,79 - 3,89 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (t,		610,4	5

метоксипропанамид, изомер 1		1H), 8,06 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,25 - 8,35 (m, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 11,23 (s, 1H).			
55^b (R)-2-((R)-2,4- Диметилпиперазин-1- ил)-N-(3-(2-((2-фтор- 3-(метилсульфонил)фен ил)амино)-5- метилпиримидин-4- ил)-1H-индол-7-ил)-3- метоксипропанамид, изомер 2	11, 54	1,14 (d, 3H), 1,95 (t, 1H), 2,09 - 2,22 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,55 - 2,66 (m, 3H), 2,8 - 2,88 (m, 1H), 2,92 - 3,03 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,77 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,95 (t, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,25 - 8,35 (m, 2H), 9,16 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 11,27 (s, 1H).		610,4	22
56^a (S)-2-((R)-2,4- Диметилпиперазин-1- ил)-N-(3-(5-фтор-2- ((2-фтор-3-(метилсульфонил)фен ил)амино)пиримидин- 4-ил)-1H-индол-7-ил)- 3-метоксипропанамид, изомер 1	18, 54	1,10 (d, 3H), 1,81 (t, 1H), 2,04 (t, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,48 - 2,6 (m, 2H), 2,72 - 2,86 (m, 2H), 2,93 - 3,02 (m, 1H), 3,28 - 3,32 (m, 6H), 3,61 - 3,69 (m, 1H), 3,8 - 3,88 (m, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,40 - 7,55 (m, 2H), 7,58 - 7,67 (m, 1H), 8,14 - 8,23 (m, 1H), 8,23 - 8,32 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,44 (s, 1H).		614,3	38
57^a (R)-2-((R)-2,4- Диметилпиперазин-1- ил)-N-(3-(5-фтор-2- ((2-фтор-3-(метилсульфонил)фен ил)амино)пиримидин- 4-ил)-1H-индол-7-ил)- 3-метоксипропанамид, изомер 2	18, 54	1,14 (d, 3H), 1,95 (t, 1H), 2,09 - 2,21 (m, 4H), 2,53 - 2,66 (m, 3H), 2,79 - 2,88 (m, 1H), 2,92 - 3,02 (m, 1H), 3,24 - 3,43 (m, 6H), 3,77 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,95 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 1H), 8,14 - 8,24 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,47 (s, 1H).	-120,54, -147,72	614,3	24

^a Добавляли порциями дополнительное количество ТЗР.

^b Через 1 ч при 0°C в реакционную смесь добавляли небольшими порциями DIPEA (0,9 мл, 5,15 ммоль) и дополнительное количество ТЗР (3,0 мл, 5,04 ммоль) при комнатной температуре в течение 3 ч.

Пример 58. (R)-2-((S)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамид

Стадия 1.

Суспендировали 3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-амин, промежуточное соединение 20 (210 мг, 0,39 ммоль), и 2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)пропаноат лития, промежуточное соединение 51 (97 мг, 0,44 ммоль, ~84 вес.%), в DCM (10 мл) и добавляли пиридин (0,10 мл, 1,24 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям ТЗР (0,9 мл, 1,51 ммоль, 50 вес. % в EtOAc). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 1 ч. Добавляли 2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)пропаноат лития, промежуточное соединение 51 (24 мг, 0,11 ммоль) с последующим добавлением ТЗР (0,2 мл, 0,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и перемешивали при 22°C в течение 15 мин. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенную органическую фазу фильтровали через разделитель фаз и кон-

центрировали *in vacuo*. Диастереоизомеры разделяли с помощью хиральной SFC на колонке CelluCoat (5 мкм, 250×30 мм) с применением смеси 32% EtOH/DEA 100:0,5 в CO₂ при 120 бар и расходе 140 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 220 нм. Первый элюированный изомер собирали и выпаривали *in vacuo* с получением 2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-ил)пропанамида, который представлял собой изомер 1 (125 мг, 45%, de 99,9%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ -0,09 (s, 9H), 0,77-0,89 (m, 1H), 0,92-1,17 (m, 4H), 1,25 (d, 3H), 1,81-1,95 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,22-2,34 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,43-2,62 (m, 3H), 2,67-2,86 (m, 2H), 3,07-3,65 (m, 6H), 5,72 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,35-7,48 (m, 2H), 7,51-7,6 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,23 - 8,31 (m, 1H), 8,31-8,41 (m, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,86 (s, 1H).

Стадия 2.

Растворяли 2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-ил)пропанамида, изомер 1 (123 мг, 0,17 ммоль), в безводном DCM (2 мл) и добавляли TFA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 19 ч. Добавляли DCM (10 мл) с последующим добавлением NaHCO₃ (10 мл) и MeOH (1 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали смесью DCM/MeOH 5:1 (2×6 мл). Объединенную органическую фазу фильтровали через разделитель фаз и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (10 мкм, 250×19 мм) с применением градиента от 20 до 80% ацетонитрила в буфере H₂O/ACN/NH₃ 95/5/0,2 в течение 20 мин при расходе 19 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 269 нм. Продукт собирали и лиофилизировали с получением (R)-2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамида, примера 58 (63 мг, 63%), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,03 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,86 (t, 1H), 2,08-2,22 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,46-2,62 (m, 2H), 2,68-2,78 (m, 1H), 2,79-2,91 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,69 (q, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,33-7,45 (m, 2H), 7,5-7,59 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,25-8,36 (m, 2H), 9,16 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 11,36 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=580,3.

Пример 59. (S)-2-((S)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамида, изомер 2

Стадия 1.

Второй элюированный изомер из реакции в примере 58 на стадии 1 собирали и выпаривали *in vacuo* с получением 2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-ил)пропанамида, изомера 2 (120 мг, 43%, de 99,7%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ -0,09 (s, 9H), 0,81-0,91 (m, 1H), 0,95-1,16 (m, 7H), 1,95 (t, 1H), 2,03-2,18 (m, 4H), 2,33-2,43 (m, 4H), 2,43-2,57 (m, 1H), 2,58-2,72 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,4-3,56 (m, 2H), 3,84 (s, 1H), 5,73 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 8,11-8,22 (m, 2H), 8,27 (t, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,84 (s, 1H).

Стадия 2.

Растворяли 2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-7-ил)пропанамида, изомер 2 (118 мг, 0,17 ммоль), в безводном DCM (2 мл) и добавляли TFA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 19 ч. Добавляли DCM (10 мл) с последующим добавлением NaHCO₃ (10 мл) и MeOH (1 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали смесью DCM/MeOH 5:1 (2×6 мл). Объединенную органическую фазу фильтровали через разделитель фаз и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (10 мкм, 250×19 мм) с применением градиента от 20 до 80% ацетонитрила в буфере H₂O/ACN/NH₃ 95/5/0,2 в течение 20 мин при расходе 19 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 269 нм. Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением (S)-2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамида, примера 59 (74 мг, 77%), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,12 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 2,02 (t, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,16-2,22 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,54-2,66 (m, 3H), 2,67-2,77 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,76-3,88 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,26-8,34 (m, 2H), 9,16 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 11,36 (s, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=580,5.

Пример 60.

(R)-2-((S)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамида

Стадия 1.

Растворяли 2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)бутаноат лития, промежуточное соединение 52 (104

мг, 0,52 ммоль), и 3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-амин, промежуточное соединение 20 (210 мг, 0,39 ммоль), в DCM (10 мл) и добавляли пиридин (0,1 мл, 1,24 ммоль) с последующим добавлением ТЗР (1,0 мл, 1,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью NaHCO_3 (15 мл), перемешивали в течение еще 10 мин и экстрагировали с помощью DCM (3×7 мл). Объединенную органическую фазу фильтровали через разделитель фаз и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (10 мкм, 250×50 мм) с применением градиента от 20 до 80% ацетонитрила в буфере $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/\text{NH}_3$ 95/5/0,2 в течение 20 мин при расходе 100 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 269 нм. Очищенные фракции объединяли и лиофилизировали. Диастереоизомеры разделяли с помощью хиральной SFC на колонке Chiralpak IB (5 мкм, 250×30 мм) с применением смеси 23% EtOH/DEA 100:0,5 в CO_2 при 120 бар и расходе 150 мл/мин. Соединения выявляли с применением УФ при 270 нм. Первый элюированный изомер собирали и выпаривали *in vacuo* с получением 2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-ил)бутанамида, изомера 1 (69 мг, 24%, de 99,3%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -0,08 (s, 9H), 0,80-0,96 (m, 2H), 0,99 (t, 3H), 1,06 (d, 3H), 1,63-1,87 (m, 3H), 2,06-2,16 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,56 (d, 2H), 2,73-2,86 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 3,47-3,56 (m, 2H), 5,78 (dd, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,52-7,59 (m, 1H), 8,13-8,21 (m, 2H), 8,28 (t, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,61 (s, 1H).

Стадия 2.

Растворяли 2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-ил)бутанамида, изомер 1 (67 мг, 0,09 ммоль), в DCM (2 мл) и добавляли TFA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 17 ч. Добавляли DCM (10 мл) и NaHCO_3 (15 мл), встряхивали, фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические фазы фильтровали через разделитель фаз и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (10 мкм, 250×19 мм) с применением градиента от 20 до 80% ацетонитрила в буфере $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/\text{NH}_3$ 95/5/0,2 в течение 20 мин при расходе 19 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 269 нм. Продукты, соответствующие пикам, собирали и лиофилизировали с получением (R)-2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)бутанамида, примера 60 (31 мг, 56%), в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,97 (t, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,62-1,88 (m, 3H), 1,97 (t, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,67-2,77 (m, 1H), 2,82-2,95 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,56 (t, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,24-8,37 (m, 2H), 9,16 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 11,22 (s, 1H). масса/заряд (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+=594,4$.

Пример 61. (S)-2-((S)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)бутанамида

Стадия 1.

Второй элюированный изомер из примера 60 на стадии 1 собирали и выпаривали *in vacuo* с получением 2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-ил)бутанамида (133 мг, 47%, de 95,9%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -0,09 (s, 9H), 0,82-0,91 (m, 1H), 0,92-1,02 (m, 4H), 1,12 (d, 3H), 1,53-1,66 (m, 1H), 1,69-1,84 (m, 1H), 1,91-2,02 (m, 1H), 2,02-2,1 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,43-2,66 (m, 4H), 2,74-2,84 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,48-3,56 (m, 3H), 5,77 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,52-7,59 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,24-8,31 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,73 (s, 1H).

Стадия 2.

Растворяли 2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индол-7-ил)бутанамида, изомер 2 (131 мг, 0,18 ммоль), в DCM (2 мл) и добавляли TFA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 17 ч. Добавляли DCM (10 мл) и NaHCO_3 (15 мл), встряхивали, фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические фазы фильтровали через разделитель фаз и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (10 мкм, 250×19 мм) с применением градиента от 20 до 80% ацетонитрила в буфере $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/\text{NH}_3$ 95/5/0,2 в течение 20 мин при расходе 19 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 269 нм. Продукт собирали и лиофилизировали с получением (S)-2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)бутанамида, изомера 2, примера 61 (65 мг, 60%), в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,95 (t, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,56-1,70 (m, 1H), 1,72-1,85 (m, 1H), 2,01-2,09 (m, 1H), 2,09-2,23 (m, 4H), 2,34-2,58 (m, 6H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,81-2,91 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,45-3,54 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,50-7,59 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,25-8,37 (m, 2H),

9,16 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 11,33 (s, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=594,5.

Пример 62. (R)-3-Этоксид-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид

Добавляли одной порцией DIPEA (688 мкл, 3,94 ммоль) к (R)-3-этоксид-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноату лития, промежуточному соединению 63 (237 мг, 1,09 ммоль) и 3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-амину, промежуточному соединению 11 (180 мг, 0,44 ммоль), в DCM (1 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Затем добавляли по каплям циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты, ТЗР (835 мг, 1,31 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×50 мл) и соевым раствором (2×50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением смеси DCM/MeOH 20:1 в качестве элюента. Продукт (ее 50%) очищали с помощью препаративной хиральной HPLC на колонке Chiralpak IA (20×250 мм, 5 мкм) с применением 20% IPA в MTBE (0,1% DEA) в качестве элюента при расходе 20 мл/мин. в течение 19 мин. Продукт выявляли с помощью значений длины волны 254 и 220 нм. Основной изомер собирали с получением (R)-3-этоксид-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид, примера 62 (40 мг, 15%, ее 99,7%), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,21 (t, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,42 (s, 6H), 2,50-2,73 (m, 4H), 2,74-3,02 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,45-3,65 (m, 3H), 3,86 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,49-7,63 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,47-8,52 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CD₃OD) δ -125,71. масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=610.

Пример 63. (R)-3-Этоксид-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид

Процедуру, описанную выше для примера 62, повторяли с применением промежуточных соединений 18 и 63 с получением примера 63 (80 мг, 24%, ее 97,9%) в виде белого твердого вещества.

Очищали с помощью препаративной хиральной HPLC на колонке ChiralPak-AD-H-SL002 (20×250 мм) с применением 50% IPA в гексане (0,1% DEA) и при расходе 14 мл/мин, в течение 56 мин. Соединение выявляли с применением 254 и 220 нм. Основной изомер выпаривали *in vacuo*.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,21 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,45-2,72 (m, 4H), 2,73-3,02 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,44-3,66 (m, 3H), 3,78-4,04 (m, 2H), 7,00-7,21 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,58-7,73 (t, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,23-8,37 (m, 2H), 8,42 (t, 1H).

Способных к обмену протонов не наблюдали ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CD₃OD) δ -149,01, -124,61 масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=614.

Пример 64. (R)-3-(Бензилокси)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид

Стадия 1.

Суспендировали 3-(бензилокси)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноат натрия, промежуточное соединение 64 (317 мг, 0,93 ммоль), и 3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-индол-7-амин, промежуточное соединение 20 (448 мг, 0,83 ммоль), в этилацетате (20 мл) и добавляли пиридин (0,25 мл, 3,09 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям ТЗР (1,0 мл, 1,68 ммоль, 50 вес.% в этилацетате). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем при 22°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли по каплям ТЗР (1,0 мл, 1,68 ммоль) и перемешивание продолжали при 22°C в течение 3 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C, добавляли по каплям ТЗР (0,5 мл, 0,84 ммоль) и перемешивали при 22°C в течение 2 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C, добавляли по каплям ТЗР (0,5 мл, 0,84 ммоль) и перемешивание продолжали при 22°C в течение 16 ч. Добавляли воду (5 мл) и смесь перемешивали при 22°C в течение 30 мин. Добавляли NaHSO₄ (20 мл) с последующим добавлением DCM (10 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 3-(бензилокси)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид (690 мг, колич.), который переносили непосредственно на следующую стадию. Масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=802,3.

Стадия 2.

Растворяли 3-(бензилокси)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид, изомер 2 (600 мг, 0,75 ммоль), в безводном DCM (3 мл) и добавляли TFA (3 мл, 26 ммоль) в перемешиваемый раствор при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 4 ч. Добавляли TFA (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 3 дней. Добавляли TFA (2 мл) и перемешивание продолжали в течение 4 дней. Добавляли TFA (2 мл) и смесь перемешивали.

вали при 22°C в течение ночи. Добавляли DCM (20 мл) и смесь нейтрализовали с помощью насыщ. NaHCO₃ (50 мл) и добавляли MeOH (3 мл). Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью 10% MeOH в DCM (2×11 мл). Объединенную органическую фазу фильтровали через разделитель фаз с последующим фильтрованием через небольшой слой диоксида кремния, который промывали смесью DCM и MeOH. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (10 мкм 250×50 мм) с применением градиента от 20 до 80% ацетонитрила в буфере H₂O/ACN/NH₃ 95/5/0,2 в течение 30 минут при расходе 100 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 269 нм. Продукты, соответствующие пикам, собирали и лиофилизировали. Энантиомеры разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC на колонке Lux C4 (30×250 мм, 5 мкм) с применением смеси 100% MeOH/NH₃ 100:0,1 в качестве элюента и при расходе 40 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 260 нм. Второй элюированный изомер собирали и выпаривали *in vacuo*. Остаток повторно очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (10 мкм, 250×50 мм ID) с применением градиента от 25 до 75% ацетонитрила в буфере H₂O/ACN/NH₃ 95/5/0,2 в течение 25 мин при расходе 100 мл/мин. Соединения выявляли посредством УФ при 270 нм. Очищенные фракции лиофилизировали с получением (R)-3-(бензилокси)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида, примера 64 (161 мг, 32%), в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,26-2,44 (m, 7H), 2,59-2,69 (m, 2H), 2,71-2,82 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,58 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,91 (dd, 1H), 4,54 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,24-7,36 (m, 5H), 7,40 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,26-8,33 (m, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,21 (s, 1H).

Масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=672,5.

Пример 65. (S)-3-(Бензилокси)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид

Первый элюированный изомер из реакции в примере 64 на стадии 2 собирали и выпаривали *in vacuo*. Остаток растворяли в смеси ацетонитрил/вода и лиофилизировали с получением (S)-3-(бензилокси)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида, примера 65 (63 мг, 12%), в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,27-2,44 (m, 7H), 2,59-2,69 (m, 2H), 2,72-2,82 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,58 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,91 (dd, 1H), 4,54 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,24-7,37 (m, 5H), 7,40 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,51-7,58 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,26-8,33 (m, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,21 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=672,4.

Пример 66. (R)-N-(3-(5-Фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(пиперазин-1-ил)пропанамид

Стадия 1.

Добавляли карбонат калия (4,21 г, 30,45 ммоль) к метил-2-бром-3-метоксипропаноату (3 г, 15,23 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилату (3,12 г, 16,75 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) при 25°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью дополнительного количества ацетонитрила. Фильтрат объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на оксиде алюминия с градиентом элюирования от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире. Очищенные фракции выпаривали до сухого состояния с получением трет-бутил-4-(1,3-диметокси-1-оксопропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2,300 г, 50,0%) в виде бесцветного масла.

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=303.

Стадия 2.

Добавляли гидроксид лития (0,238 г, 9,92 ммоль) во взвесь трет-бутил-4-(1,3-диметокси-1-оксопропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,31 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из MeOH (5 мл), THF (5,00 мл) и воды (25 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, растворитель концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-метоксипропаноата лития (1,200 г) в виде желтого твердого вещества, масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=289.

Стадия 3.

Добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан (5398 мг, 9,99 ммоль) в раствор промежуточного соединения 33 (415 мг, 1,00 ммоль), 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-метоксипропаноата лития (588 мг, 2,00 ммоль) и DIPEA (1,745 мл, 9,99 ммоль) в DCM (30 мл) при к.т., затем перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), затем высушивали с помощью Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XBridge Prep C18 OBD, силикагель 5 мк, диаметр 19 мм, длина 150 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,05% NH₃) и MeCN с

уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением трет-бутил-4-(1-((3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)амино)-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (305 мг, 44,5%) в виде желтого твердого вещества. масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=686.

Стадия 4.

Добавляли трет-бутил-4-(1-((3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)амино)-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 0,44 ммоль) в раствор TFA-DCM 1:3 (10 мл), затем перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем растворитель концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонок XBridge Prep C18 OBD, силикагель 5 мк, диаметр 19 мм, длина 150 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Соответствующие фракции концентрировали до сухого состояния с получением N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)-3-метокси-2-(пиперазин-1-ил)пропанамида (200 мг, 78%) в виде желтого твердого вещества. Соединения дополнительно очищали с помощью препаративной хиральной HPLC на колонке Chiralpak ID-3 с изократическим элюированием с помощью 10% MeOH в MTBE (модифицированный с помощью 0,1% DEA) в качестве элюентов. Фракции, содержащие первое элюированное соединение, концентрировали до сухого состояния с получением примера 66, (R)-N-(3-(5-фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)-3-метокси-2-(пиперазин-1-ил)пропанамида (39,0 мг, 19,43%), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,50 (s, 3H), 2,68-2,71 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,62-3,69 (m, 2H), 3,76-3,83 (m, 1H), 7,00-7,06 (t, 1H), 7,44-7,49 (t, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 8,16-8,27 (m, 3H), 8,40-8,44 (m, 2H), 9,47 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 12,20 (s, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=586.

Пример 67.

Фракции со вторым элюированным изомером из примера 66 концентрировали до сухого состояния с получением примера 67, (S)-N-(3-(5-фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)-3-метокси-2-(пиперазин-1-ил)пропанамида (35,0 мг, 17,50%), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,50 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,64-3,69 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 1H), 7,00-7,06 (t, 1H), 7,44-7,49 (t, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 8,16-8,27 (m, 3H), 8,41-8,44 (m, 2H), 9,47 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 12,29 (s, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺=586.

Пример 68. Исследования в отношении ингибирования фермента

Исследования в отношении ингибирования фермента проводили с применением рекомбинантных JAK1 (аминокислоты 866-1154, Life Technologies, № PV4774, Карлсбад, Калифорния), JAK2 (аминокислоты 831-1132, AstraZeneca R&D Boston) или JAK3 (аминокислоты 781-1124, AstraZeneca R&D Boston) в среде буфера, представляющего собой 50 mM HEPES pH 7,3, 1 mM DTT, 0,01% Tween-20, 50 мкг/мл BSA и 10 mM MgCl₂. Фермент JAK экспрессировали в виде слитого белка с GST на N-конце в клетках насекомых и очищали с помощью видов глутатион-аффинной и эксклюзионной хроматографии. Ферменты анализировали при их примерно максимальной активности при физиологической концентрации АТФ, составляющей 5 mM, в присутствии ингибитора, обеспеченного в дозах с конечными тестируемыми концентрациями, составляющими 30, 3, 0,3, 0,03, 0,003 и 0 мкМ.

В случае JAK1, 4 нМ фермента инкубировали с 1,5 мкМ пептидного субстрата (FITC-C6-KKHTDDGYMPMPGVA-NH₂ (SEQ ID NO:1), Intonation, Бостон, Массачусетс). В случае JAK2, 0,3 нМ фермента инкубировали с 1,5 мкМ пептидного субстрата (5FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂ (SEQ ID NO:2), Intonation, Бостон, Массачусетс). В случае JAK3, 0,1 нМ фермента инкубировали с 1,5 мкМ пептидного субстрата (5FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂ (SEQ ID NO:2), Intonation, Бостон, Массачусетс). Фосфорилированные и нефосфорилированные пептиды разделяли и количественно определяли с помощью системы Caliper LC3000 (Caliper Life Sciences, Массачусетс) для расчета процента ингибирования. Результаты данного анализа показаны в табл. 24.

Пример 69. Клеточный анализ интерлейкин-индуцированного пути JAK-STAT6 (pSTAT6) с применением люциферазы

Создавали устойчивую клеточную линию на основе моноцитов U937, которая содержит репортерный ген люциферазы, включенный в геном, управляемый промотором STAT6 (U937-STAT6-Luc). Клетки выращивали в суспензии в среде для роста (RPMI 1640 с GlutaMAX и 25 mM Hepes, 10% FCS, 1% натрия, 1% неосновных аминокислот и 0,5 мг/мл генетицина (для отбора)) при 37°C и 5% CO₂.

Клетки собирали посредством центрифугирования при 250 g в течение 5 мин. и повторно суспендировали в буфере для анализа (20 mM HEPES, 1×HBSS и 0,1% BSA) до концентрации 1000 клеток на мкл. Для стимуляции клеток применяли интерлейкин (IL-13), также растворенный в буфере для анализа до 300 пМ или 7 нМ соответственно. Это обеспечивает 150 пМ и 3,5 нМ соответственно в конечном анализе

и индуцирует сигнал до 80% E_{max} . Тестируемые и контрольные соединения добавляли в аналитические планшеты (белые 384-луночные планшеты с лунками небольшого объема) в последовательных разведениях от 10 мМ до 0,5 нМ при 5 нл на лунку в DMSO.

В каждую лунку добавляли 4 мкл клеток и 4 мкл интерлейкина (IL-13) и планшеты герметично закрывали и инкубировали при 37°C в течение 4¹/₂ ч и затем при комнатной температуре в течение 30 мин. В анализе осуществляли проявление путем добавления SteadyGlo (Promega) в количестве 4 мкл на лунку и через 20 мин планшеты считывали на планшет-ридере Envision с фильтром люминесценции.

Таким образом, в анализе соединения разбавляли в 1600 раз, и с помощью кривых зависимости доза-ответ в отношении ингибирования интерлейкин-индуцированного сигнала определяли IC_{50} соединений. В анализе определяли соединения в диапазоне IC_{50} от 2 нМ до 2 мкМ, применимом для контрольных и тестируемых соединений.

Таблица 24

Пример	pSTAT6 (IC_{50} , мкМ)	JAK1 (IC_{50} , мкМ)	JAK2 (IC_{50} , мкМ)	JAK3 (IC_{50} , мкМ)
Тофацитиниб	0,118	0,030	0,130	0,074
Филготиниб	Не определено	0,814	6,77	>30
АВТ-494 (основа)	Не определено	0,005	0,064	0,864
1	0,041	<0,003	1,58	>30
2	0,032	≤0,003	7,35	>30
3	0,039	<0,003	4,12	>30
4	0,027	<0,003	1,60	>30
5	0,029	0,0051	5,02	>30
6	0,172	0,0574	>30	>30
7	0,057	0,0066	14,5	>30
8	0,078	0,0245	>30	>30
9	0,055	0,0034	5,73	>30
10	0,352	0,0398	21	>30
11	0,085	0,0131	11,1	>30
12	>4,95	1,13	>30	>30
13	0,097	0,0224	26,1	>30
14	0,021	<0,003	2,43	>30
15	0,465	0,213	>30	>30
16	0,018	<0,003	0,725	>30
17	0,090	0,0036	4,86	>30
18	1,280	0,403	>30	>30
19	0,423	0,143	>30	>30
20	0,051	Не определено	Не определено	Не определено
21	2,23	0,986	>30	>30
22	0,029	<0,003	2,56	>30
23	0,866	0,183	>30	>30
24	0,042	0,0042	3,46	>30
25	0,063	0,0228	6,59	>30
26	0,038	<0,003	0,456	>30
27	0,041	<0,003	0,162	>30

28	0,147	0,0452	7,41	>30
29	0,0399	<0,003	1,20	>30
30	0,072	0,0142	1,16	>30
31	0,074	0,0064	1,79	>30
32	0,933	0,482	>30	>30
33	0,055	<0,003	1,93	>30
34	>4,20	1,84	>30	>30
35	0,034	<0,003	1,22	>30
36	0,167	0,0703	>30	>30
37	0,0269	<0,003	0,968	>30
38	0,0426	0,0033	6,87	>30
39	0,446	0,256	>30	>30
40	>6,25	3,28	>30	>30
41	0,058	0,00395	4,82	>30
42	0,036	<0,003	0,604	>30
43	0,477	0,095	>30	>30
44	3,05	0,953	>30	>30
45	0,036	<0,003	0,718	>30
46	0,083	0,0198	17,8	>30
47	0,619	0,180	>30	>30
48	0,082	0,003	8,230	>30
49	0,093	0,013	12,3	>30
50	0,362	0,0485	>30	>30
51	0,024	<0,003	0,612	>30
52	1,07	0,348	>30	>30
53	0,048	<0,003	2,08	>30
54	0,258	0,014	6,72	>30
55	0,026	<0,003	0,293	>30
56	0,745	0,123	>30	>30
57	0,021	<0,003	0,709	>30
58	0,130	0,0486	25,3	>30
59	>6,25	0,145	>30	>30
60	0,0642	0,0074	11,9	>30
61	0,163	0,0428	>30	>30
62	0,054	<0,003	4,14	>30
63	0,099	Не определено	Не определено	Не определено
64	0,026	<0,03	0,910	>30
65	0,508	0,073	>30	>30
66	0,051	Не определено	Не определено	Не определено
67	1,39	Не определено	Не определено	Не определено

Пример 70. Исследование титрования дозы при гнездовой алопеции *in vivo*

Соединение в пределах объема настоящего описания давали перорально мышам СЗН/HeJ с установленной гнездовой алопецией (AA) в увеличивающихся дозах, пока не наблюдали явного роста волос. Рост волос выражен в виде показатель роста волос (HIS), который оценивали раз в неделю и сравнивали со здоровыми мышами (полноценный шерстяной покров = HIS, равняющийся 300) и мышами с полной AA (отсутствие шерсти = HIS, равняющийся 0).

А. Группы животных

Группа 1 - (n=6) группа обработки мышей с гнездовой алопецией

Группа 2 - (n=6) необработанные мыши с гнездовой алопецией (контрольная группа)

Группа 3 - (n=6) здоровые контроли

В. Обработка

Все три группы удерживали в клетках из макролона 6×6 в помещении с циклом 12 ч/12 ч свет/темнота при 21±2°C и относительной влажности 55±15%. Пищу для грызунов и воду обеспечивали *ad libitum*. Фотографии делали перед началом исследования и непосредственно перед его завершением. Вес тела (BW) и HIS отслеживали раз в неделю. Раз в сутки мышам группы 1 обеспечивали 5 г измельченной пищи для грызунов, пропитанной соединением из примера 35 в 10 мл водопроводной воды в постепенно увеличивающихся дозах (BW и HIS отслеживали раз в неделю):

1) 2 недели при 0,5 мг/кг веса тела (BW),

2) 2 недели при 2,5 мг/кг BW и

3) 2 недели при 12,5 мг/кг BW.

С. Завершение

Через 1-2 ч после введения последней дозы при самой высокой концентрации соединения из примера 35, когда уже наблюдали явный рост волос и записывали показатель роста волос, мышей из группы 1 умерщвляли. Отбирали образцы крови из сосудов, расположенных за глазом, в покрытые EDTA пробирки (Multivette 300, Sarstedt) и выдерживали на льду. Плазму получали путем центрифугирования (4°C, 4000 G, 5 мин.) и 50 мкл переносили в 96-луночный планшет NUNC и хранили при -20°C до анализа в отношении концентрации лекарственного средства с помощью LC-MSMS.

D. Результаты

Результаты для всех трех групп показаны на графике на фиг. 2, где HIS соответствует Y-оси, и время (недели) соответствует X-оси.

E. Результаты

Среднее содержание в плазме (общая концентрация) соединения из примера 35 во время завершения составляло 338 нМ, и HIS = 218. Результаты указывают на следующее.

1. Соединение из примера 35 обеспечивало необходимый ответ при наиболее высокой дозе, хотя необходима более длительная обработка при HIS = 300.

2. 12,5 мг/кг BW будет предпочтительной дозой для полного эксперимента (12 недель), демонстрирующего полный эффект (HIS = 300).

Пример 71. Исследование фармакодинамических свойств в модели воспаления легкого, вызванного OVA, *in vivo*

Крыс Brown Norway сенсibilизировали и подвергали действию куриного овальбумина (OVA). (Clinical and Experimental Allergy, 37 (2007) 973-988). После вдыхания некоторого количества микронизированного соединения в пределах объема настоящего описания уменьшение воспаления дыхательных путей в легком подвергнутых воздействию OVA крыс Brown Norway измеряли как % уменьшения эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже (BAL) по сравнению с подвергнутыми воздействию, но необработанными крысами с применением следующего протокола. В качестве контрольной модели применяли *i.t.* избыточную дозу (2×300 мкг/кг) соединения, являющегося эталонной моделью, будесонида.

A. Группы животных

74 животных разделяли на 8 экспериментальных групп и обрабатывали следующим образом.

Группа 1 (солевой раствор/солевой раствор/воздух), n=6 - сенсibilизация с помощью плацебо (солевой раствор) в день 0 (S1) и день 7 (S2) и подвергание действию плацебо (солевой раствор) в день 14 (P1). Обработка - комнатный воздух.

Группа 2 (OVA/солевой раствор/лактоза), n=8 - сенсibilизировали в день 0 (S1) и день 7 (S2) с помощью смеси Al(OH)₃/OVA с последующим подверганием действию плацебо (солевой раствор) *i.t.* в день 14 (P1). Обработка - лактоза DPI.

Группа 3 (OVA/OVA/лактоза), n=12 - сенсibilизировали в день 0 (S1) и день 7 (S2) с помощью смеси Al(OH)₃/OVA с последующим подверганием действию OVA интритрахеально в день 14 (P1). Обработка - лактоза DPI.

Группа 4 (OVA/OVA/пример 35), n=10 - сенсibilизировали в день 0 (S1) и день 7 (S2) с помощью смеси Al(OH)₃/OVA с последующим подверганием действию OVA интритрахеально в день 14 (P1). Обработка - DPI; соединение из примера 35, целевая доза 0,03 мкг/кг

Группа 5 (OVA/OVA/пример 35), n=10 - сенсibilизировали в день 0 (S1) и день 7 (S2) с помощью смеси Al(OH)₃/OVA с последующим подверганием действию OVA интритрахеально в день 14 (P1). Обработка - DPI; соединение из примера 35, целевая доза 0,3 мкг/кг

Группа 6 (OVA/OVA/пример 35), n=10 - сенсibilизировали в день 0 (S1) и день 7 (S2) с помощью смеси Al(OH)₃/OVA с последующим подверганием действию OVA интритрахеально в день 14 (P1). Обработка - DPI; соединение из примера 35, целевая доза 3 мкг/кг

Группа 7 (OVA/OVA/пример 35), n=10 - сенсibilизировали в день 0 (S1) и день 7 (S2) с помощью смеси Al(OH)₃/OVA с последующим подверганием действию OVA интритрахеально в день 14 (P1). Обработка - DPI; соединение из примера 35, целевая доза 30 мкг/кг

Группа 8 (OVA/OVA/будесонид), n=8 - сенсibilизировали в день 0 (S1) и день 7 (S2) с помощью смеси Al(OH)₃/OVA с последующим подверганием действию OVA интритрахеально в день 14 (P1). Обработка - будесонид (соединение, являющееся эталонной моделью) *i.t.* при 2×300 мкг/кг, день 14, два раза в сутки.

B. Экспериментальная процедура

Перед началом первой сенсibilизации (S1) записывали вес тела (BW) и всем крысам присваивали хвостовые метки с идентификационными номерами. BW дополнительно записывали перед S2 и перед моментом завершения (D15). Определяли BAL всех животных. В момент завершения исполнителю(-ям) (исследователю) было неизвестно состояние отдельных крыс.

i) Сенсibilизация

Крысам вводили подкожно (s.c.) смесь OVA/Al(OH)₃ (100 мкг OVA: 100 мг оксида алюминия в 1 мл

солевого раствора/крыса), и вводили внутривентриально (i.p.) 0,5 мл/крыса токсина B. Pertussis (0,1 мкг/мл) в день 0 и день 7. Сенсибилизацию с помощью плацебо проводили посредством s.c. и i.p. введения изотонического солевого раствора в таком же объеме и с такой же стратегией.

ii) Введение соединений

Операционная процедура ингаляции сухого порошка (DPI)

Каждая система доставки состояла из ингаляционной камеры с доставкой с обтеканием, удерживающих трубок для крыс и модифицированного механизма Райта для подачи порошка. Измерения концентрации аэрозоля в ингаляционной камере для каждого уровня дозы проводили путем отбора проб с фильтра на одном из ингаляционных отверстий (AP40, 47 мм, Millipore). Были получены различные дозы соединения из примера 35 путем варьирования времени воздействия при поддержании концентрации тестируемого соединения и потока в камере доставки постоянными. Крыс из группы 2 и 3 подвергали воздействию лактозы в удерживающей трубке (камеры Battelle). Целевые дозы для ингаляционного введения (мкг/кг) рассчитывали с учетом продолжительности воздействия, составляющего 2-10 мин, и веса тела, составляющего 250 г, с применением следующей формулы:

$$\text{Доза (мг/кг/сутки)} = \frac{C \times \text{RMV} \times D}{\text{BW} \times 1000}$$

где C = концентрация аэрозоля (мкг/л).

RMV: минутный объем дыхания (л/мин.) = $4,19 \times \text{BW}$ (г) $0,66/1000$ (McMahon 1977), D = продолжительность воздействия, BW = Вес тела (кг).

На основе результатов анализа фильтра, нагрузка на легкое (доза на легкое) может быть рассчитана в соответствии с формулой:

Доза на легкое = вдыхаемая доза * фракция, осевшая в легком.

Внутритрахеальное введение соединения, являющегося эталонной моделью (будесонида)

Крыс взвешивали за сутки до подвергания воздействию OVA. При подвергании воздействию крыс анестезировали смесью на основе изофлурана (воздух и 4% изофлурана) в положении лежа на спине под углом 30-40° и вливали вместе со средой-носителем или соединением. Такое внутритрахеальное вливание проводили с применением модифицированной металлической канюли с болюсом на конце. Крыс помещали в клетки в положение лежа на спине головой вверх до прихода в сознание. Эталонное соединение вводили два раза в сутки, где второе введение в сутки выполняли через 6 часов после первого введения в сутки. Объем вливания: 0,25 мл/крыса.

iii) Подвергание воздействию (раздражение с помощью OVA)

За 5 мин (5') до подвергания воздействию OVA кровь собирали (0,2 мл) из язычной вены и плазму (60 мкл/лунка) собирали на 96-луночный планшет с глубокими лунками. Раздражение происходило в день 14 (P1) и выполнялось через 2 ч после введения соединения. Крыс анестезировали смесью на основе изофлурана (воздух и 4% изофлурана), размещали в положение лежа на спине под углом 30-40° и вливали вместе с изотоническим солевым раствором или OVA (0,1 мг/мл). Внутритрахеальное вливание проводили с применением модифицированной металлической канюли с болюсом на конце. Крыс помещали в клетки в положение лежа на спине головой вверх до прихода в сознание. Подвергание воздействию с помощью плацебо проводили посредством i.t. вливания изотонического солевого раствора в таком же объеме и с такой же стратегией. Объем вливания: 0,25 мл/крыса.

iv) Завершение и бронхоальвеолярный лаваж

Через 22 ч после подвергания воздействию OVA (P1) крыс подвергали эвтаназии путем внутривентриального введения 1 мл пентобарбитала (50 мг/мл). Кровь отбирали из v. jugularis в покрытые EDTA пробирки, центрифугировали (Rotanta 46R, 480×g, 10 мин, 20°C) и образцы плазмы собирали на 2×96-луночные планшеты с глубокими лунками (60 мкл/лунка), помещали на сухой лед и хранили при не ниже чем -70°C для дополнительного анализа. Бронхоальвеолярный лаваж (BAL) проводили путем ручной перфузии целого легкого с помощью PBS. После открытия трахеи вводили полиэтиленовую трубку (PE120) и пришивали ее хирургической нитью. Трубку присоединяли к шприцу, предварительно заполняли с помощью 4,2 мл PBS при комнатной температуре, медленно вводили в легкое и удерживали 10 секунд в легком. Жидкость повторно собирали путем медленного всасывания в шприц. Данную процедуру проводили дважды. Конечную жидкость BAL переносили в тестовую пробирку (4 мл, полипропилен (PP)). Пробирки с образцами BAL взвешивали (из расчета, что 1 мл BALF соответствует 1 г). BAL удерживали на льду до центрифугирования (Rotanta 46R, 300×g, 10 мин, 4°C). После центрифугирования надосадочную жидкость разделяли на 4×96-луночные планшеты (0,1 мл/лунка), помещали на сухой лед, сохраняли и хранили при не меньше чем -70°C до анализа медиаторов. Затем клеточный осадок повторно суспендировали в 0,5 мл PBS и удерживали на льду до подсчета клеток. Общее количество и разницу клеток считали с применением полуавтоматического SYSMEX XT-1800i Vet (Sysmex, Кобе, Япония) с регулируемой программой BALrOVAi.

С. Результаты

На основе анализа фильтра можно получить следующие дозы в легком (мкг/кг веса тела) микронизированного вещества из примера 35:

Группа 4: 0,08,
Группа 5: 0,11,
Группа 6: 0,6,
Группа 7: 4,76.

Результаты представлены в виде столбчатых диаграмм с p -значениями сверху, в качестве альтернативы, незнач. означает незначительный, и % уменьшения эозинофилов по сравнению с необработанной группой 3 (OVA/OVA) каждой экспериментальной группы на фиг. 3.

Результаты указывают на следующее:

1) Соединение из примера 35 обеспечивало уменьшение эозинофилов в BAL на 7, (незначительно), 28 (незначительно), 68 ($p < 0,01$) и 61% ($p < 0,01$) при дозах в легком, составляющих 0,08, 0,11, 0,6 и 4,76 мкг/кг соответственно.

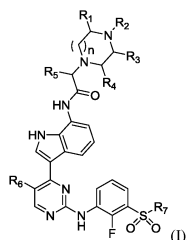
2) Раздражение с помощью OVA (группа 3) в значительной степени увеличивало количество эозинофилов в BAL.

3) Соединение из примера 35 в значительной степени обеспечивало уменьшение присутствия эозинофилов в зависимости от дозы с максимальным ингибированием при 68% по сравнению с контролем OVA (группа 3), и при этом плато ингибирования наблюдали при дозе 0,6 мкг/кг.

4) Будесонид, соединение, являющееся эталонной моделью, при избыточной дозе 2×300 мг/кг (группа 8) демонстрировал 97% ингибирования эозинофилов в диапазоне, наблюдаемом для данной модели.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где

каждый из R_1 , R_3 и R_4 по отдельности выбран из водорода и метила;

R_2 выбран из водорода, метила и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

n равняется 1 или 2;

R_5 выбран из метила, этила и $-\text{CH}_2\text{OR}_8$;

R_6 выбран из метила, хлора и фтора;

R_7 выбран из метила, этила и циклопропила и

R_8 выбран из метила, этила и бензила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где каждый из R_1 - R_4 независимо выбран из водорода и метила.

3. Соединение по пп.1, 2, где все из R_1 , R_3 и R_4 представляют собой водород.

4. Соединение по пп.1-3, где R_2 представляет собой метил.

5. Соединение по п.1, где R_5 представляет собой метил или $-\text{CH}_2\text{OR}_8$.

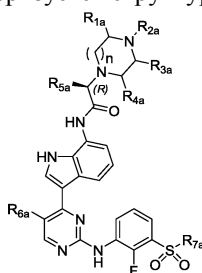
6. Соединение по пп.1-5, где R_8 представляет собой метил.

7. Соединение по п.1, где R_6 представляет собой метил или атом фтора.

8. Соединение по пп.1-7, где R_6 представляет собой атом фтора.

9. Соединение по п.1, где R_7 представляет собой метил.

10. Соединение по п.1, которое характеризуется структурой формулы (Ia)



формула (Ia),

где

каждый из R_{1a} , R_{3a} и R_{4a} по отдельности выбран из водорода и метила;

R_{2a} выбран из водорода, метила и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

n равняется 1 или 2;

R_{5a} выбран из метила, этила и -CH₂OR_{8a};

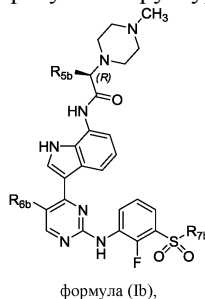
R_{6a} выбран из метила, хлора и фтора;

R_{7a} выбран из метила, этила и циклопропила и

R_{8a} выбран из метила, этила и бензила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п. 1, которое характеризуется структурой формулы (Ib)



формула (Ib),

где

R_{5b} выбран из метила, этила и -CH₂OR_{8b};

R_{6b} выбран из метила, хлора и фтора;

R_{7b} выбран из метила, этила и циклопропила и

R_{8b} выбран из метила, этила и бензила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п. 1, выбранное из

(R)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пропанамида;

(R)-N-(3-(2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида;

(R)-N-(3-(2-(3-(этилсульфонил)-2-фторфениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида;

(R)-N-(3-(2-(3-(циклопропилсульфонил)-2-фторфениламино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида;

(R)-N-(3-(5-хлор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида;

(S)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида;

(R)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамида;

(R)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропанамида;

(R)-2-((3S,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамида;

(S)-2-((3S,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамида;

(R)-2-((3S,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамида;

(S)-2-((3S,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамида;

(S)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бутанамида;

(R)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бутанамида;

(S)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида;

(R)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида;

(R)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)бутанамида;

(S)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)бутанамида;

(S)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-((3S,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бутанамида;

[illegible]

(R)-2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамида;

(S)-2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамида;

(R)-2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамида;

(S)-2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метоксипропанамида;

(R)-2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метоксипропанамида;

(S)-2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метоксипропанамида;

(R)-2-((R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метоксипропанамида;

(R)-2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамида;

(S)-2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)пропанамида;

(R)-2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамида;

(S)-2-((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)бутанамида;

(R)-3-этокси-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида;

(R)-3-этокси-N-(3-(5-фтор-2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида;

(R)-3-(бензилокси)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида;

(S)-3-(бензилокси)-N-(3-(2-((2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида;

(R)-N-(3-(5-фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(пиперазин-1-ил)пропанамида;

(S)-N-(3-(5-фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(пиперазин-1-ил)пропанамида;

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.12, представляющее собой (R)-N-(3-(5-фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Соединение по п.13, представляющее собой (R)-N-(3-(5-фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида.

15. Соединение по п.13, представляющее собой фармацевтически приемлемую соль (R)-N-(3-(5-фтор-2-(2-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по пп.1-15 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые разбавитель, вспомогательное вещество или носитель.

17. Способ лечения связанного с JAK1 нарушения у субъекта, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения по пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Способ по п.17, где связанное с JAK1 нарушение выбрано из диабета 1 типа, волчанки, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, псориаза, астмы, атопического дерматита, аутоиммунных нарушений щитовидной железы, язвенного колита, болезни Крона и гнездовой алопеции.

19. Применение соединения по пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения связанного с JAK1 нарушения.

20. Применение по п.19, где связанное с JAK1 нарушение выбрано из диабета 1 типа, волчанки, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, псориаза, астмы, атопического дерматита, аутоиммунных нарушений щитовидной железы, язвенного колита, болезни Крона и гнездовой алопеции.

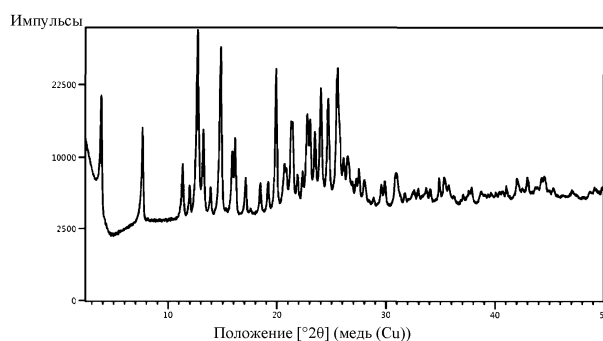
21. Применение соединения по пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения связанного с JAK1 нарушения.

22. Применение по п.21, где связанное с JAK1 нарушение выбрано из диабета 1 типа, волчанки, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, псориаза, астмы, атопического дерматита, аутоиммунных нарушений щитовидной железы, язвенного колита, болезни Крона и гнездовой алопеции.

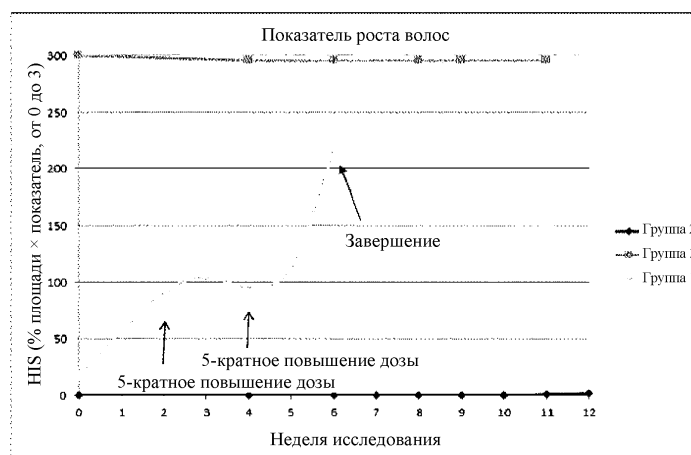
23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-15 или его фарма-

цветически приемлемую соль, для лечения связанного с JAK1 нарушения.

24. Фармацевтическая композиция по п.23, где связанное с JAK1 нарушение выбрано из диабета 1 типа, волчанки, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, псориаза, астмы, атопического дерматита, аутоиммунных нарушений щитовидной железы, язвенного колита, болезни Крона и гнездной алопеции.

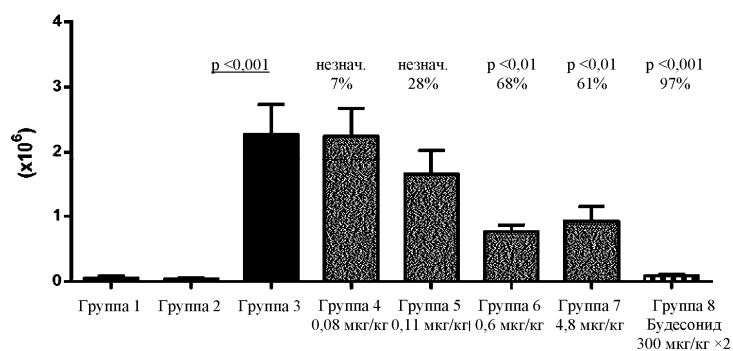


Фиг. 1



Фиг. 2

Эозинофилы в BAL



Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2