

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291307** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.07.26

(51) Int. Cl. *C07D 209/42* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.10.29

(54) **СИНТЕЗ 3-({5-ХЛОР-1-[3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ПРОПИЛ]-1Н-ИНДОЛ-2-ИЛ}МЕТИЛ)-1-(2,2,2-ТРИФТОРЭТИЛ)-1,3-ДИГИДРО-2Н-ИМИДАЗО[4,5-с]ПИРИДИН-2-ОНА**

(31) PCT/CN2019/114254

(32) 2019.10.30

(33) CN

(86) PCT/EP2020/080381

(87) WO 2021/083998 2021.05.06

(71) Заявитель:

**ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
АНЛИМИТЕД КОМПАНИ (IE)**

(72) Изобретатель:

**Распарини Марчелло, Верте Йохан
Эрвин Эдмонд, Янсен Корина
Матильда (BE), Лу Чжихуэй, Тань
Хуньюй, Хань Личэн (CN)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к пути химического синтеза для получения ингибирующего RSV соединения, представляющего собой 3-({5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1Н-индол-2-ил}метил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он, и к новым соединениям, применяемым в качестве промежуточных соединений в многостадийном способе.

A1

202291307

202291307

A1

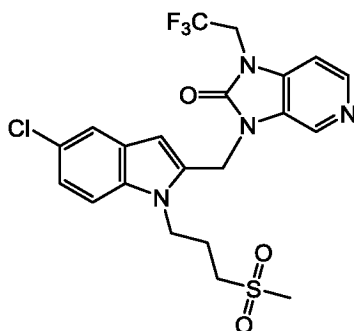
5 СИНТЕЗ 3-({5-ХЛОР-1-[3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ПРОПИЛ]-1*H*-ИНДОЛ-2-ИЛ}МЕТИЛ)-1-(2,2,2-ТРИФТОРЭТИЛ)-1,3-ДИГИДРО-2*H*-ИМИДАЗО[4,5-С]ПИРИДИН-2-ОНА

10 **[0001]** Настоящее изобретение относится к пути химического синтеза для получения ингибирующего RSV соединения, представляющего собой 3-({5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1*H*-индол-2-ил}метил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он, и к новым соединениям, применяемым в качестве промежуточных соединений в многостадийном способе.

15 **ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

20 **[0002]** Респираторно-синцитиальный вирус является главной причиной острой инфекции нижних дыхательных путей у детей младшего возраста, взрослых людей с ослабленным иммунитетом и людей преклонного возраста. Введение низкомолекулярных противовирусных препаратов, специфичных в отношении респираторно-синцитиального вируса, открывает широкие терапевтические возможности, но на сегодняшний день такое соединение не одобрено.

25 **[0003]** Соединение (1), *т. е.* 3-({5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1*H*-индол-2-ил}метил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он, которое может быть представлено следующей структурой:



Compound (1)

ингибирует репликацию респираторно-синцитиального вируса (RSV) и было описано в WO-2012/080447 как соединение P55.

Уровень техники

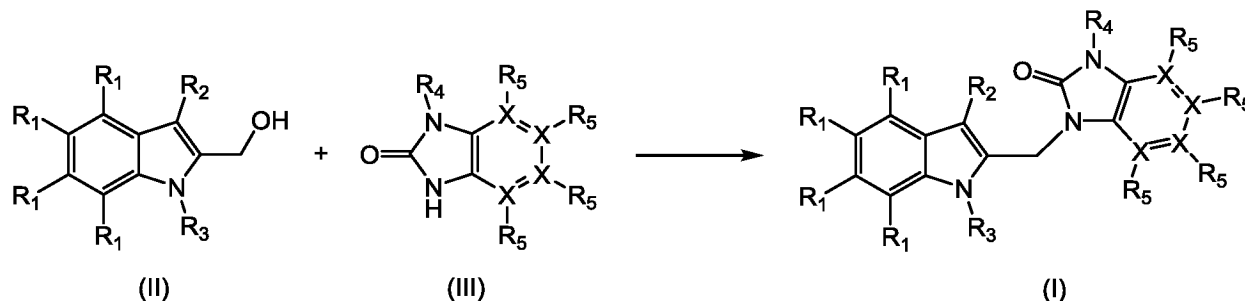
5

[0004] Основной путь синтеза соединений, раскрытых в WO-2012/080447, включает реакцию Мицунобу между 2-гидроксиметил-замещенными индолами и *N*-замещенными 2-оксоимидазопиридинами. Реакция Мицунобу, хотя и является весьма целесообразной для мелкомасштабного производства в лабораторных условиях, предусматривает реагенты (как правило, избыток диизопропилазодикарбоксилата и трифенилфосфина), которые не являются предпочтительными в промышленном способе. Посредством данных реагентов образуются стехиометрические количества диизопропилгидразодикарбоксилата и трифенилфосфиноксида, выступающих в качестве побочных продуктов, или подобных побочных продуктов в случае применения альтернативных азодикарбоксилатов и фосфинов. Для удаления данных побочных продуктов требуется тщательная очистка с помощью хроматографии, или многостадийная перекристаллизация, или ресуспендирование. Данные операции очистки нежелательны в промышленном масштабе, поскольку они увеличивают себестоимость конечного продукта из-за расхода растворителей и вспомогательных веществ для очистки (например, силикагеля), а также приводят к уменьшению выхода желаемого продукта. Кроме того, увеличенное время обработки в установке для удаления побочных продуктов реакции, а также затраты на их утилизацию значительно снижают практическую значимость реакции Мицунобу в масштабе промышленного производства.

25

[0005] Общий путь синтеза соединений, раскрытых в WO-2012/080447, можно найти на схеме 1, странице 11, а также он изображен ниже:

Scheme 1 of WO-2012/080447



5

[0006] Реакция сочетания, применяемая в WO-2012/080447 для получения соединений формулы (I) из WO-2012/080477, проводится в соответствии с условиями реакции Мицунобу с применением диизопропилазодикарбоксилата и трифенилфосфина в подходящем растворителе, таком как DMF или THF. Применение пути Мицунобу приводит к высоким уровням примесей, которые нелегко удалить из конечного соединения путем кристаллизации, что не позволяет рассматривать данный способ для коммерческого изготовления. Применение реакции Мицунобу также приводит к выделению соединения (1) в виде серого твердого вещества, что является нежелательным. Изменение цвета необходимо устранить с помощью хроматографии – методики очистки, которая не является предпочтительной для крупномасштабного производства.

10

15

[0007] Следовательно, существует потребность в улучшенном общем пути синтеза для получения соединения (1) с высоким выходом и превосходной степенью чистоты, позволяющем избежать применения условий Мицунобу в промышленном масштабе. Способ, описанный в данном документе, позволяет получить кристаллические промежуточные соединения высокой степени чистоты и соединение (1) с чистотой, подходящей для изготовления лекарственного препарата. На каждой химической стадии данного нового способа обеспечивается высокий выход, используются дешевые, безопасные и коммерчески доступные реагенты, обеспечивается высокая атомная эффективность с возможностью обеспечения довольно эффективной очистки путем кристаллизации из реакционной смеси.

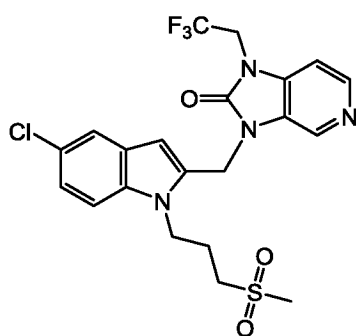
20

25

Описание изобретения

[0008] Найден новый трехстадийный способ получения соединения (1), который
5 включает стадии образования амида, восстановления карбонильной группы и
циклизации без необходимости применения условий реакции Мицунобу.

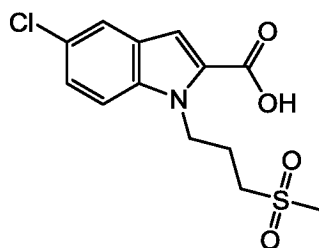
[0009] В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу
10 получения соединения (1),



Compound (1)

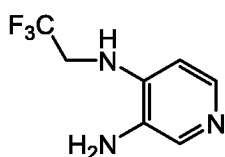
включающему последовательные стадии

а) осуществления реакции 5-хлор-1-(3-(метилсульфонил)пропил)-1*H*-индол-2-
15 карбоновой кислоты формулы (а) или ее реакционно-способного функционального
производного,



(a)

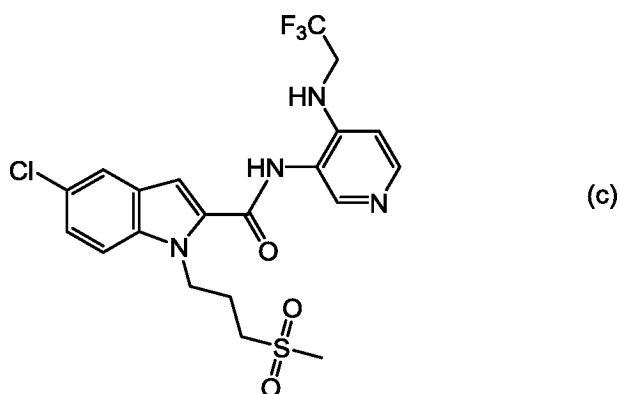
20 с *N*4-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3,4-диамином формулы (b),



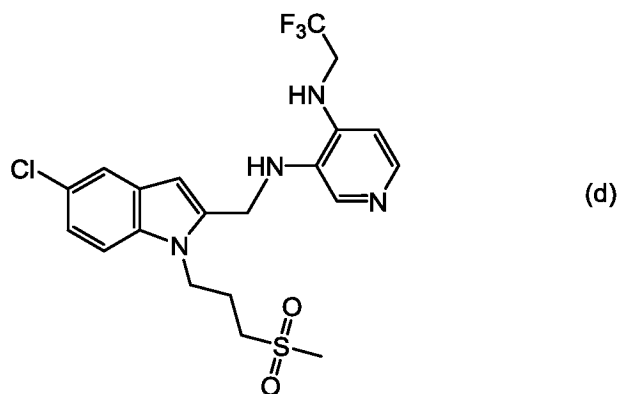
(b)

в подходящем растворителе и в присутствии средства, обеспечивающего реакцию сочетания, и необязательно основания

- 5 с получением 5-хлор-1-(3-(метилсульфонил)пропил)-*N*-(4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-3-ил)-1*H*-индол-2-карбоксиамида формулы (с);

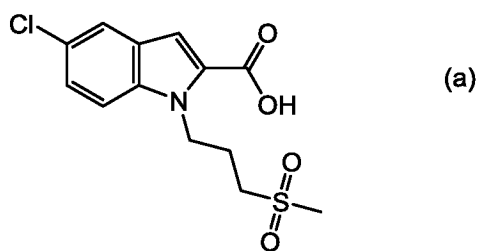


- 10 b) восстановления карбонильной группы в соединении (с) с помощью восстановителя с получением *N*3-((5-хлор-1-(3-(метилсульфонил)пропил)-1*H*-индол-2-ил)метил)-*N*4-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3,4-диамина формулы (d);



- 15 с) и осуществления реакции соединения (d) в подходящем апротонном растворителе с реагентом переноса карбонильной группы, необязательно в присутствии органического или неорганического основания, с получением соединения (1).

[0010] Во втором варианте осуществления настоящее изобретение касается нового соединения формулы (а),

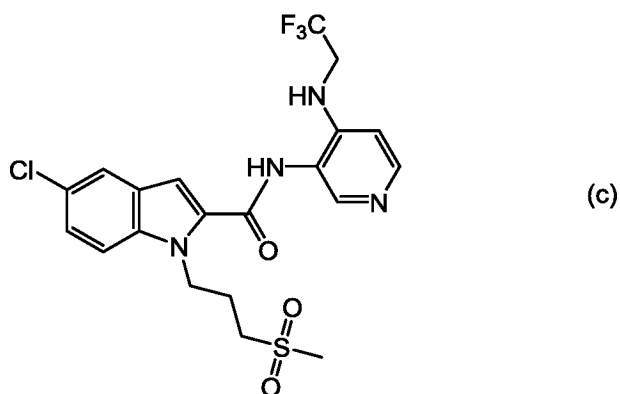


5

представляющего собой 5-хлор-1-(3-(метилсульфонил)пропил)-1*H*-индол-2-карбоновую кислоту.

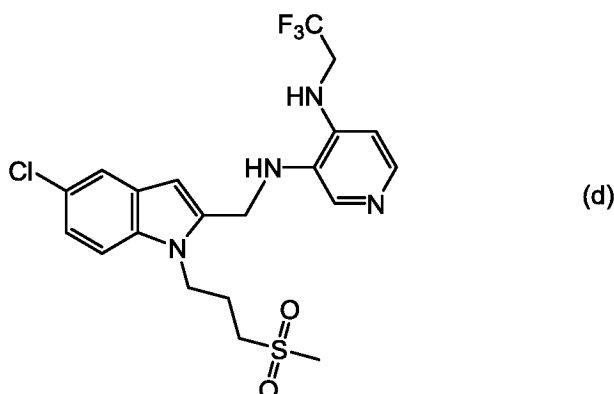
[0011] В третьем варианте осуществления настоящее изобретение касается нового соединения формулы (с),

10



15 представляющего собой 5-хлор-1-(3-(метилсульфонил)пропил)-*N*-(4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-3-ил)-1*H*-индол-2-карбоксамид.

[0012] В четвертом варианте осуществления настоящее изобретение касается нового соединения формулы (d),



5 представляющего собой *N*3-((5-хлор-1-(3-(метилсульфонил)пропил)-1*H*-индол-2-ил)метил)-*N*4-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3,4-диамин.

[0013] Стадия а) представляет собой известную из уровня техники реакцию
 10 образования амидной связи между соединением формулы (а), представляющим собой карбоновую кислоту, и амином формулы (b), где указанное образование амидной связи может быть осуществлено за счет смешивания соединений (а) и (b) в подходящем растворителе и в присутствии средства, обеспечивающего реакцию сочетания, и
 15 необязательно оснований. Подходящими растворителями являются полярные апротонные растворители, такие как, например, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метилпирролидон, *N*-бутилпирролидон, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, ацетонитрил, пропионитрил и бутиронитрил. Соединение формулы (а), представляющее собой карбоновую кислоту, может быть использовано как таковое или сначала может быть превращено в его активированное
 20 функциональное производное, например, ацилизо мочевины, ацилимидазолид, ацилгалогенид или смешанный ангидрид. Подходящими средствами, обеспечивающими реакцию сочетания амида, являются, например, EDC (*N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид), DIC (*N,N'*-диизопропилкарбодиимид), DCC (*N,N'*-дициклогексилкарбодиимид), CDI (1,1'-карбонилдиимидазол) и ТЗР® (1-пропанфосфоновый ангидрид). Подходящими
 25 необязательными основаниями для применения в реакциях образования амидной связи являются, например, триалкиламины (такие как триэтиламин, трибутиламин и *N,N*-

диизопропилэтиламин), циклические амины (такие как DBU (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен) и DBN (1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен)), соединения пиридинового типа (такие как пиридин, 2- и 4-пиколин и 2,6-лутидин) и DMAP (4-диметиламинопиридин). В целях удобства реакцию можно проводить при температуре, находящейся в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения реакционной смеси. Весьма желательной особенностью описанного выше превращения является высокая региоселективность на стадии образования амида: между соединением (а), представляющим собой карбоновую кислоту, и вторичным амином соединения (b) не наблюдается реакция сочетания, что приводит к повышенным выходу и чистоте соединения (с).

[0014] Стадия b) представляет собой превращение карбонильной группы в соединении формулы (с) в метиленовую группу за счет обработки подходящим восстановителем. Подходящими восстановителями являются, например, гидриды кремния (такие как Et₃SiH и PMHS (поли(метилгидросилоксан))), гидриды алюминия (такие как Dibal-H (диизобутилалюминия гидрид) и RedAl (натрия бис(2-метоксиэтокси)алюминия гидрид)) и гидриды бора (такие как LiBH₄, NaBH₄ и борановые комплексы BH₃THF и BH₃Me₂S). Борановые комплексы с целью удобства могут быть получены *in situ* из NaBH₄ и кислоты Бренстеда, такой как серная кислота, или кислоты Льюиса, такой как тригалогениды бора (необязательно в виде комплекса с эфирным растворителем), трихлорида алюминия или йода. Подходящие растворители для реакции восстановления амида представляют собой простые эфиры, например, тетрагидрофуран (THF) и 2-метилтетрагидрофуран (2-Me-THF).

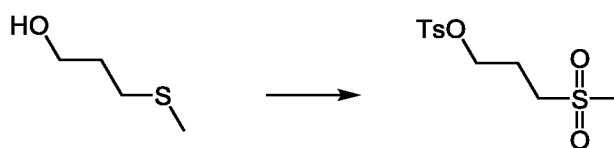
[0015] На стадии с) диаминовое соединение (d) подвергают превращению в соединение (1) с применением реагента переноса карбонильной группы, такого как, например, CDI, мочевины, фосген, дифосген, трифосген или хлорформиат, такой как этил- или фенилхлорформиат, в подходящем апротонном растворителе, например, этилацетате, ацетонитриле, пропионитриле, бутиронитриле, тетрагидрофуране, 2-метилтетрагидрофуране, *N,N*-диметилацетамиде, *N,N*-диметилформамиде или *N*-метилпирролидоне, с получением соединения (1). Необязательно добавляют органическое основание, например, триэтиламин, трибутиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, циклические амины (такие как DBU (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен) или DBN (1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен)), имидазолы (такие как

имидазол или *N*-метилимидазол), пиридины (такие как пиридин, 2- или 4-пиколин или 2,6-лутидин), DMAP (4-диметиламинопиридин), или неорганическое основание, такое как карбонат калия.

- 5 **[0016]** Соединение (1) необязательно может быть дополнительно очищено с помощью известных из уровня техники методик, таких как колоночная хроматография или кристаллизация.

[0017] Пример 1: синтез 3-(метилсульфонил)пропил-4-метилбензолсульфоната

10



15

3-(Метилтио)пропан-1-ол (100,00 г) растворяли в атмосфере азота в дихлорметане (500 мл) и добавляли тозилхлорид (188,50 г). Раствор охлаждали до 0°C, затем добавляли *N,N,N',N'*-тетраметил-1,6-гександиамин (4,87 г) и триэтиламин (114,40 г).

20

После завершения реакции введения тозила добавляли воду и смесь перемешивали при температуре 10-15°C. После разделения фаз органический слой промывали разбавленным водным раствором HCl, а потом водой. Затем органический слой добавляли по каплям при 25°C в сосуд, содержащий раствор пероксимоносульфата калия (Охоне™) (752,60 г) в воде (3000 мл), и перемешивали до полного окисления.

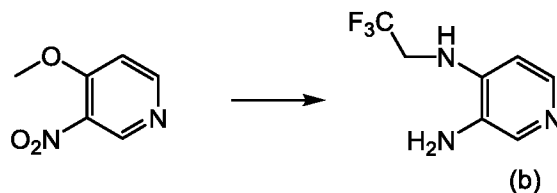
25

Затем органический слой промывали водой; после этого к органическому слою добавляли по каплям МТВЕ (1000 мл) и после завершения добавления смесь охлаждали до 0°C. Твердое вещество затем фильтровали и высушивали при пониженном давлении с получением продукта (246,70 г, выход 90%).

¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ ppm 2,15 - 2,28 (m, 2 H); 2,45 (s, 3 H); 2,91 (s, 3 H); 3,05 - 3,17 (m, 2 H); 4,17 (t, *J*=5,95 Гц, 2 H); 7,37 (d, *J*=8,12 Гц, 2 H); 7,78 (d, *J*=8,31 Гц, 2 H)

¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ ppm 21,89; 22,45; 41,39; 51,06; 68,06; 128,22; 130,24; 132,72; 145,50

30

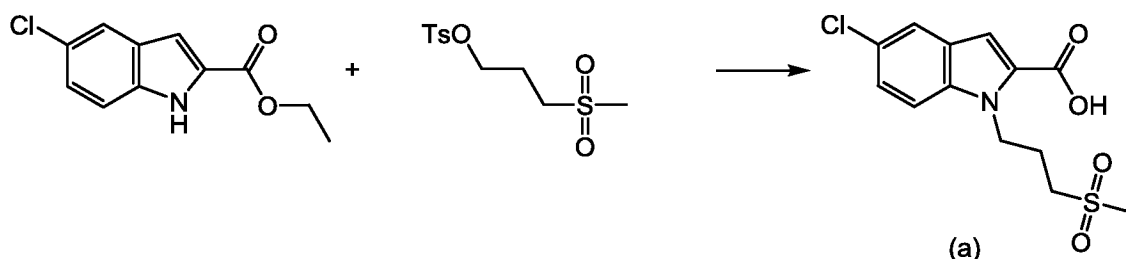
[0018] Пример 2: синтез N4-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3,4-диамина

- 5 Моногидрат лимонной кислоты (295,00 г) растворяли в воде (370,00 г) и добавляли 4-метокси-3-нитропиридин (179,00 г) с последующим добавлением 2,2,2-трифторэтиламина (348,00 г). Смесь перемешивали при 50°C до полного превращения. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 2-метилтетрагидрофуран (1250 мл) и разделяли фазы. Водную фазу повторно экстрагировали с помощью 2-
- 10 метилтетрагидрофурана (530 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью 7% водного раствора NaHCO₃ (890,00 г) и воды (903,00 г). Органический слой концентрировали до примерно 600 мл. Добавляли этанол (1000 мл), затем Pd/C (10%, влажность 50%, 7,50 г). Смесь гидрогенизировали под давлением газообразного водорода 45-50 фунтов/кв. дюйм (310-345 кПа) до полного превращения, затем ее
- 15 охлаждали до 30-40°C и фильтровали через диатомовую землю (Celite[®]), а осадок на фильтре промывали этанолом. Растворитель заменяли чистым 2-метилтетрагидрофураном путем атмосферной перегонки и параллельного дозирования 2-метилтетрагидрофурана с достижением объема примерно 500 мл. Смесь охлаждали до 50-55°C и медленно добавляли толуол (1700 мл). После завершения добавления
- 20 смесь охлаждали до 0-5°C и затем твердое вещество фильтровали и высушивали при пониженном давлении с получением продукта (b) (204,00 г, выход 92%).

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,03 (qd, *J*=9,50, 6,80 Гц, 2 H); 4,66 (br s, 2 H); 5,88 (t, *J*=6,80 Гц, 1 H); 6,60 (d, *J*=5,29 Гц, 1 H); 7,62 (d, *J*=5,29 Гц, 1 H); 7,71 (s, 1 H).

- 25 ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*₆); δ ppm 43,08 (q, *J*=32,9 Гц); 104,68; 125,61 (q, *J*=281,0 Гц); 131,02; 135,30; 139,53; 139,94

[0019] Пример 3: синтез 5-хлор-1-(3-(метилсульфонилпропил)-1*H*-индол-2-карбоновой кислоты



5

Этил-5-хлор-1*H*-индол-2-карбоксилат (50,00 г), 3-(метилсульфонил)пропил-4-метилбензолсульфонат (71,90 г), карбонат калия (61,79 г) и тетрабутиламмония гидросульфат (3,79 г) смешивали в толуоле (500 мл). Смесь нагревали до 70°C до полного превращения, затем медленно добавляли воду (250 мл) и фазы разделяли при 60°C. Водный слой удаляли и добавляли воду (100 мл) и 50% водный раствор NaOH (23,25 г); смесь перемешивали при 60°C до полного превращения. Добавляли воду (150 мл) и фазы разделяли при 60°C. Порцию полученного водного слоя в размере 80% (285,10 г) (остальные 20% применяли для других целей) добавляли по частям к смеси 34,5% вес/вес HCl (34,00 г), воды (71 мл) и изопропанола (500 мл) при 50°C. После добавления 25% водного раствора добавляли затравочный материал. Смесь перемешивали в течение 4 часов при 50°C, а затем медленно охлаждали до 15°C. Продукт фильтровали, промывали с помощью смеси из воды (36 мл) и изопропанола (36 мл) и высушивали при пониженном давлении с получением продукта (a) (52,90 г, выход 93%).

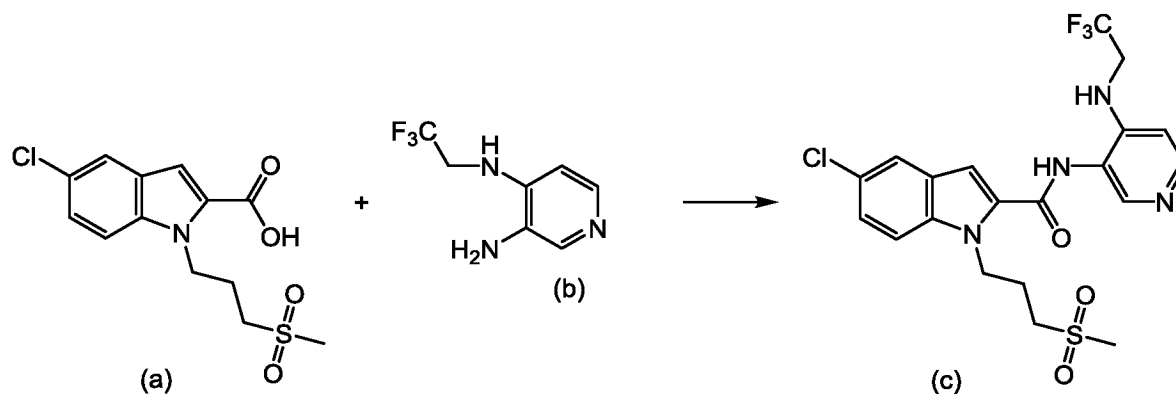
20

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,07 - 2,18 (m, 2 H); 2,96 (s, 3 H); 3,07 - 3,14 (m, 2 H); 4,67 (t, *J*=7,18 Гц, 2 H); 7,24 (d, *J*=0,76 Гц, 1 H); 7,35 (dd, *J*=9,06, 2,27 Гц, 1 H); 7,70 (d, *J*=9,06 Гц, 1 H); 7,77 (d, *J*=2,20 Гц, 1 H).

25

¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 23,31; 39,99; 42,63; 50,92; 109,67; 112,63; 121,33; 124,83; 125,02; 126,39; 129,22; 137,03; 162,44.

[0020] Пример 4: синтез 5-хлор-1-(3-(метилсульфонил)пропил)-*N*-(4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-3-ил)-1*H*-индол-2-карбоксамида



- 5 5-Хлор-1-(3-(метилсульфонил)пропил)-1*H*-индол-2-карбоновую кислоту (соединение (a)) (25,00 г) и *N*4-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3,4-диамин (соединение (b)) (15,10 г) смешивали с DMAP (4-диметиламинопиридином) (9,67 г) в ацетонитриле (198 мл) при 20°C в атмосфере азота. Добавляли EDC (1-этил-3-(3-
- 10 диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид) (30,35 г) и через 30 минут при 20°C смесь постепенно нагревали до 55°C. После дополнительных 2 часов смесь постепенно нагревали до 73°C и через 1 час добавляли воду (253 мл). Через 30 минут добавляли затравочный материал. Смесь постепенно охлаждали до 20°C, через 2 часа фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью смеси из ацетонитрила (24 мл) и воды (40
- 15 мл) и высушивали при пониженном давлении с получением продукта (c) (35,08 г, выход 91%).

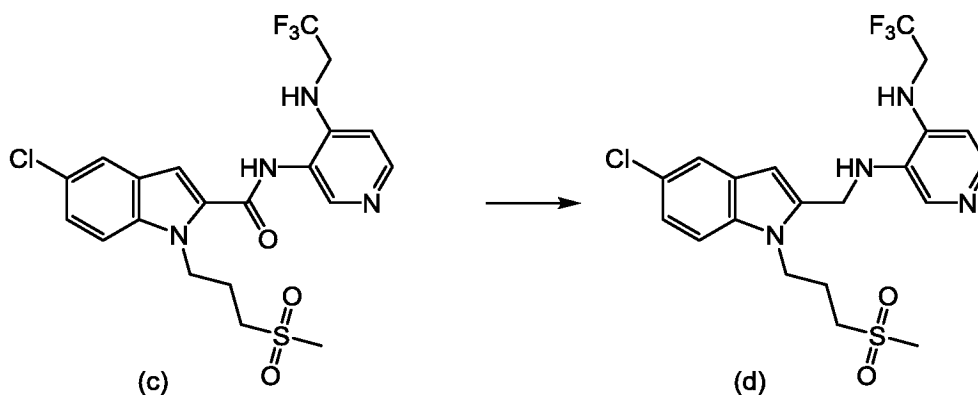
¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,13 - 2,23 (m, 2 H); 2,95 (s, 3 H); 3,08 - 3,19 (m, 2 H); 4,00 - 4,11 (m, 2 H) 4,65 (br t, *J*=7,18 Гц, 2 H); 6,66 (br t, *J*=6,61 Гц, 1 H); 6,89 (d, *J*=6,04 Гц, 1 H); 7,34 (dd, *J*=8,88, 2,08 Гц, 1 H); 7,44 (s, 1 H); 7,71

20 (d, *J*=8,69 Гц, 1 H); 7,82 (d, *J*=1,51 Гц, 1 H); 8,10 (s, 1 H); 8,13 (d, *J*=5,67 Гц, 1 H); 9,89 (s, 1 H).

¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 23,29; 39,99; 42,79; 42,88 (q, *J* = 33,2 Гц); 51,01; 105,81; 105,85; 112,33; 119,22; 120,90; 125,50 (q, *J*=282,1 Гц); 124,11; 124,96; 126,65;

25 132,42; 136,30; 148,16; 148,43; 149,23; 161,09 .

[0021] Пример 5: синтез N3-((5-хлор-1-(3-(метилсульфонил)пропил)-1H-индол-2-ил)метил)-N4-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3,4-диамина



5

Соединение (с) (45,00 г) суспендировали в THF (450 мл) и растворитель отгоняли с непрерывным добавлением THF до тех пор, пока содержание воды не составляло <0,05% вес/вес. Затем добавляли NaBH₄ (10,45 г) с последующим медленным добавлением BF₃·THF (51,51 г). После полного превращения медленно дозами добавляли метанол (460 мл). Растворитель отгоняли и заменяли чистым 2-

10

метилтетрагидрофураном (приблизительно 700 мл). Добавляли воду (340 мл) и 50% водный раствор NaOH (8,6 мл). Смесь перемешивали при 52°C в течение 16-24 часов с непрерывным добавлением 50% водного раствора NaOH для поддержания pH от 9,5 до 10,5. После разделения фаз органический слой промывали водой (368 мл) при 52°C.

15

Затем органическую фазу подвергали азеотропной сушке посредством перегонки при атмосферном давлении и концентрировали до объема приблизительно 300 мл. Смесь постепенно охлаждали до 15°C, через 8 часов фильтровали, промывали с помощью 2-метилтетрагидрофурана и высушивали при пониженном давлении с получением продукта (d) (33,8 г, выход 77%).

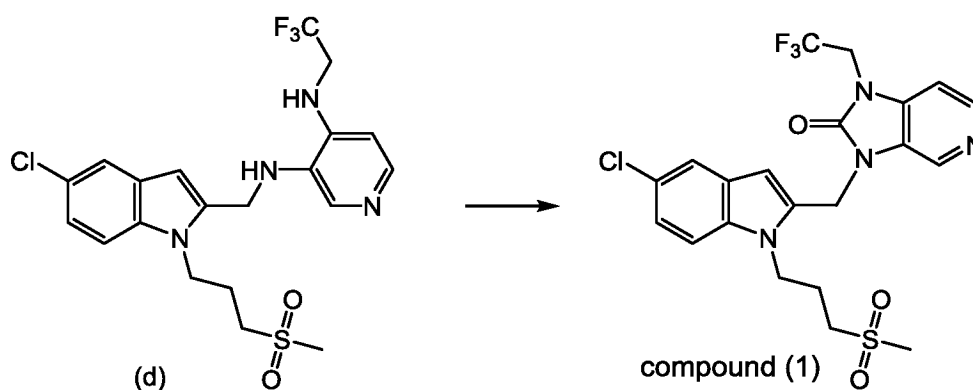
20

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,12 (dd, *J*=7,60 Гц, 2 H); 2,94 (s, 3 H); 3,17 (t, *J*=7,81 Гц, 2 H); 4,01 - 4,10 (m, 2 H); 4,35 (t, *J*=7,45 Гц, 2 H); 4,51 (d, *J*=5,27 Гц, 2 H); 5,09 (t, *J*=5,18 Гц, 1 H); 6,07 (t, *J*=6,63 Гц, 1 H); 6,50 (s, 1 H); 6,67 (d, *J*=5,27 Гц, 1 H); 7,14 (dd, *J*=8,83, 1,91 Гц, 1 H); 7,55 (d, *J*=8,90 Гц, 1 H); 7,57 (d, *J*=2,00 Гц, 1 H); 7,73 (d, *J*=5,45 Гц, 1 H); 7,82 (s, 1 H).

25

^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 23,48; 40,35; 40,57; 41,97; 43,65 (q, $J=32,7$ Гц); 51,38; 101,45; 104,78; 111,68; 119,61; 121,41; 126,10 (q, $J=282,3$ Гц); 124,45; 128,83; 131,23; 132,55; 135,69; 139,75; 140,82; 141,24.

5 **[0022] Пример 6: синтез соединения (1)**



Соединение (d) (38,00 г) и карбонилдиимдазол (26,00 г) суспендировали в
 10 ацетонитриле (480 мл) и смесь нагревали до 75°C до полного превращения. Добавляли
 ацетонитрил (480 мл), смесь охлаждали до 60°C и добавляли затравочный материал с
 последующим добавлением воды (2,90 г). Смесь концентрировали посредством
 перегонки при пониженном давлении и при температуре приблизительно 10°C до
 15 конечного объема приблизительно 350 мл. Взвесь фильтровали, промывали
 ацетонитрилом и высушивали при пониженном давлении с получением продукта,
 представляющего собой соединение (1) (36,00 г, выход 90%).

Соединение (1) дополнительно очищали путем кристаллизации из смеси 2-бутанона и
 воды (90:10 об./об., 10 объемов).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,95 (m, 2 H); 2,98 (s, 3 H); 3,15 (t, $J=7,90$ Гц, 2 H);
 20 4,38 (t, $J=7,90$ Гц, 2 H); 4,89 (q, $J=9,30$ Гц, 2 H); 5,40 (s, 2 H); 6,48 (s, 1 H); 7,17 (dd,
 $J=8,70, 2,30$ Гц, 1 H); 7,44 (d, $J=5,30$ Гц, 1 H); 7,55 (d, $J=9,10$ Гц, 1 H); 7,57 (d, $J=1,90$ Гц,
 1 H); 8,31 (d, $J=5,30$ Гц, 1 H); 8,49 (s, 1H).

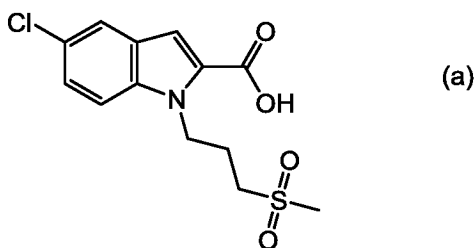
^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 22,95; 37,55; 41,60; 40,20; 42,07 (q, $J=34,0$ Гц);
 50,82; 101,91; 104,59; 111,56; 119,56; 121,70; 124,32 (q, $J=279,9$ Гц); 124,31; 126,19;
 25 128,04; 129,96; 134,98; 135,28; 135,57; 143,26; 152,44.

Точка плавления (DSC): 216°C .

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

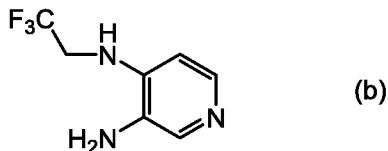
1. Способ получения 3-({5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1*H*-индол-2-ил} метил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она, включающий последовательные стадии

- 5 а) осуществления реакции 5-хлор-1-(3-(метилсульфонил)пропил)-1*H*-индол-2-карбоновой кислоты формулы (а) или ее реакционно-способного функционального производного,



10

с *N*4-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3,4-диамином формулы (b),

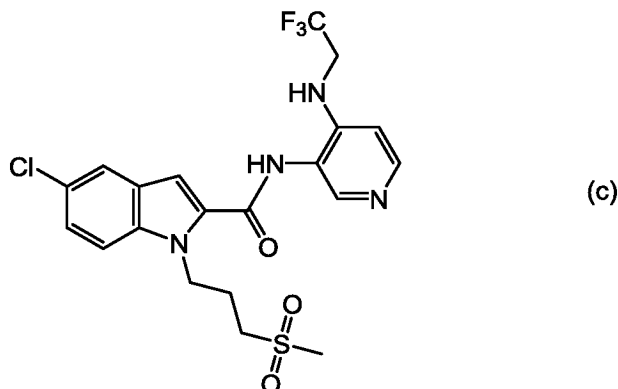


15

в подходящем растворителе в присутствии средства, обеспечивающего реакцию сочетания, и необязательно основания

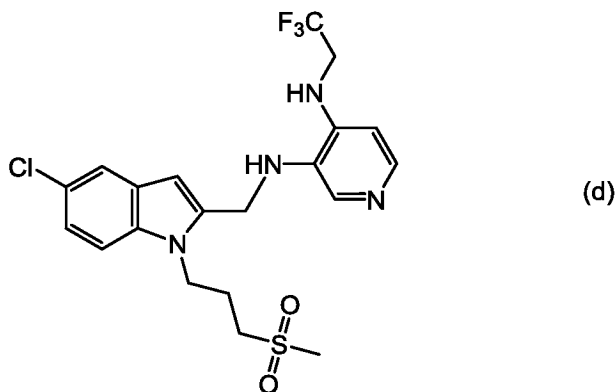
с получением 5-хлор-1-(3-(метилсульфонил)пропил)-*N*-(4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-3-ил)-1*H*-индол-2-карбоксамид формулы (с),

20



b) восстановления карбонильной группы у соединения (с) с помощью восстановителя с получением *N*3-((5-хлор-1-(3-(метилсульфонил)пропил)-1*H*-индол-2-ил)метил)-*N*4-(2,2,2-трифторэтил)-пиридин-3,4-диамина формулы (d),

5



с) и осуществления реакции соединения (d) в подходящем апротонном растворителе с помощью реагента переноса карбонильной группы, необязательно в присутствии органического или неорганического основания, с получением 3-({5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1*H*-индол-2-ил}метил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она.

10

2. Способ по п. 1, где на стадии а) подходящий растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель.

15

3. Способ по п. 2, где полярный апротонный растворитель выбран из диметилформамида, *N,N*-диметилацетамида, *N*-метилпирролидона, *N*-бутилпирролидона, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, ацетонитрила, пропионитрила и бутиронитрила.

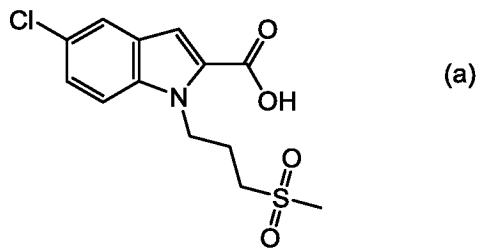
20

4. Способ по п. 1, где на стадии а) средство, обеспечивающее реакцию сочетания, выбрано из EDC (*N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорида), DIC (*N,N'*-диизопропилкарбодиимида), DCC (*N,N'*-дициклогексилкарбодиимида), CDI (1,1'-карбонилдиимидазола) или ТЗР (1-пропанфосфонового ангидрида).

25

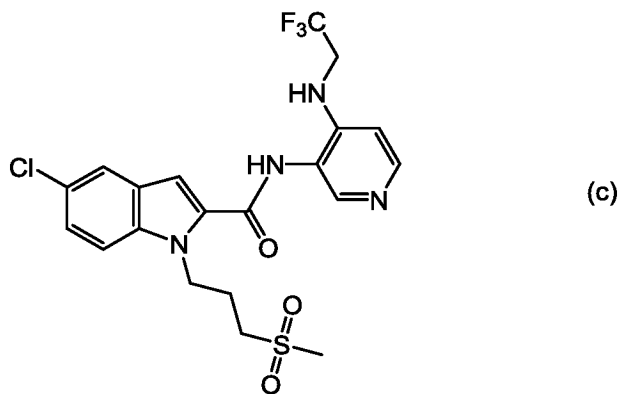
5. Способ по п. 1, где на стадии а) основание представляет собой триалкиламин, циклический амин или соединение, подобное пиридину.
- 5 6. Способ по п. 5, где основание выбрано из триэтиламина, трибутиламина, *N,N*-диизопропилэтиламина, DBU (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена), DBN (1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена), пиридина, 2- или 4-пиколина, 2,6-лутидина или DMAP (4-диметиламинопиридина).
- 10 7. Способ по п. 1, где на стадии б) восстановитель представляет собой бор, или кремний, или гидрид алюминия, или борановый комплекс.
8. Способ по п. 7, где восстановитель выбран из Et₃SiH, поли(метилгидросилоксана), гидрида диизобутилалюминия, натрий-бис(2-метоксиэтокси)алюминия гидрида, LiBH₄, NaBH₄, BH₃.THF и BH₃.Me₂S.
- 15 9. Способ по п. 1, где на стадии с) реагент переноса карбонильной группы выбран из CDI, фосгена, трифосгена, этилхлорформиата или фенилхлорформиата.
- 20 10. Способ по п. 1, где на стадии с) подходящий апротонный растворитель выбран из этилацетата, ацетонитрила, пропионитрила, бутиронитрила, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, *N,N*-диметилацетамида, *N,N*-диметилформамида или *N*-метилпирролидона.
- 25 11. Способ по п. 10, где необязательное органическое или неорганическое основание выбрано из триэтиламина, трибутиламина, *N,N*-диизопропилэтиламина, DBU (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена), DBN (1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена), пиридина, 2- или 4-пиколина, или 2,6-лутидина, или DMAP (4-диметиламинопиридина), или карбоната калия.

12. Соединение формулы (а),



5 представляющее собой 5-хлор-1-(3-(метилсульфонил)пропил)-1*H*-индол-2-карбоновую кислоту.

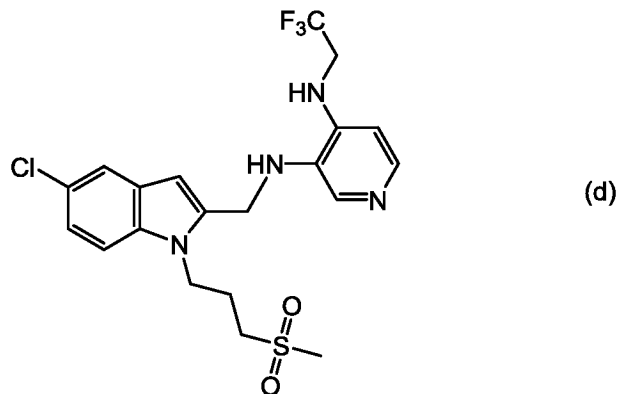
13. Соединение формулы (с),



10

представляющее собой 5-хлор-1-(3-(метилсульфонил)пропил)-*N*-(4-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-3-ил)-1*H*-индол-2-карбоксамид.

14. Соединение формулы (d),



15

представляющее собой *N*3-((5-хлор-1-(3-(метилсульфонил)пропил)-1*H*-индол-2-ил)метил)-*N*4-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3,4-диамин.